



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

**PLAN DE EVALUACIÓN PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE UN SISTEMA
DE PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA GRADO FARMACÉUTICO PW-USP, BAJO
ESPECIFICACIONES USP39-NF34 Y NTG-29001, EN UNA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA NACIONAL**

Andrea Estefanía Beteta Mendizabal

Asesorado por el M.Sc. Ing. Carlos Salvador Wong Davi

Guatemala, junio de 2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**PLAN DE EVALUACIÓN PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE UN SISTEMA
DE PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA GRADO FARMACÉUTICO PW-USP, BAJO
ESPECIFICACIONES USP39-NF34 Y NTG-29001, EN UNA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA NACIONAL**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

ANDREA ESTEFANÍA BETETA MENDIZABAL

ASESORADO POR EL M.SC. ING. CARLOS SALVADOR WONG DAVI

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, JUNIO DE 2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
VOCAL I	Ing. Angel Roberto Sic García
VOCAL II	Ing. Pablo Christian de León Rodríguez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Br. Oscar Humberto Galicia Nuñez
VOCAL V	Br. Carlos Enrique Gómez Donis
SECRETARIA	Inga. Lesbia Magalí Herrera López

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
EXAMINADORA	Inga. Mercedes Esther Roquel Chávez
EXAMINADOR	Ing. Orlando Posadas Valdez
EXAMINADOR	Ing. Pablo Enrique Morales Paniagua
SECRETARIA	Inga. Lesbia Magalí Herrera López

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

**PLAN DE EVALUACIÓN PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE UN SISTEMA
DE PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA GRADO FARMACÉUTICO PW-USP, BAJO
ESPECIFICACIONES USP39-NF34 Y NTG-29001, EN UNA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA NACIONAL**

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 26 de octubre de 2017.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Andrea Estefanía Beteta Mendizabal', with a horizontal line drawn across the middle of the signature.

Andrea Estefanía Beteta Mendizabal

Guatemala, 14 de marzo de 2018

Ingeniero
Carlos Salvador Wong Davi
Director Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería
Universidad San Carlos de Guatemala
Presente

Ingeniero Wong:

Por medio de la presente HAGO CONSTAR que he revisado y dado mi aprobación al Informe Final del Trabajo de Graduación titulado "PLAN DE EVALUACIÓN PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE UN SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA GRADO FARMACÉUTICO PW-USP, BAJO ESPECIFICACIONES USP39-NF34 Y NTG-29001, EN UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL", de la estudiante de Ingeniería Química, Andrea Estefanía Beteta Mendizábal, quién se identifica con el carné universitario número 2012-13103 y DPI 2440 69239 0101.

Sin otro particular, me suscribo a usted.

Atentamente,



Ing. Carlos Salvador Wong Davi
Asesor

Ing. Carlos Salvador Wong Davi
COLEGIADO. No. 561



Guatemala, 24 de abril de 2018.
Ref. EIQ.TG-IF.015.2018.

Ingeniero
Carlos Salvador Wong Davi
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería

Estimado Ingeniero Wong:

Como consta en el registro de evaluación del informe final EIQ-PRO-REG-007 correlativo **017-2017** le informo que reunidos los Miembros de la Terna nombrada por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del:

INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADUACIÓN
-Modalidad Seminario de Investigación-

Solicitado por la estudiante universitaria: **Andrea Estefanía Beteta Mendizábal**.
Identificada con número de carné: **2440692390101**.
Identificada con registro académico: **2012-13103**.
Previo a optar al título de **INGENIERA QUÍMICA**.

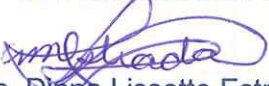
Siguiendo los procedimientos de revisión interna de la Escuela de Ingeniería Química, los Miembros de la Terna han procedido a **APROBARLO** con el siguiente título:

PLAN DE EVALUACIÓN PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE UN SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA GRADO FARMACÉUTICO PW-USP, BAJO ESPECIFICACIONES USP39-NF34 Y NTG-29001, EN UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL

El Trabajo de Graduación ha sido asesorado por el Ingeniero Químico: **Carlos Salvador Wong Davi**.

Habiendo encontrado el referido informe final del trabajo de graduación **SATISFACTORIO**, se autoriza al estudiante, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a las normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Inga. Dinna Lissette Estrada Moreira
COORDINADORA DE TERNA
Tribunal de Revisión
Trabajo de Graduación



C.c.: archivo



Ref.EIQ.TG.010.2018

El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor y de los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química para revisar el Informe del Trabajo de Graduación de la estudiante, **ANDREA ESTEFANÍA BETETA MENDIZABAL** titulado: **"PLAN DE EVALUACIÓN PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE UN SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA GRADO FARMACÉUTICO PW-USP, BAJO ESPECIFICACIONES USP39-NF34 Y NTG-29001, EN UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL"**.
Procede a la autorización del mismo, ya que reúne el rigor, la secuencia, la pertinencia y la coherencia metodológica requerida.

"Id y Enseñad a Todos"


Ing. Carlos Salvador Wong Davi
Director
Escuela de Ingeniería Química

Guatemala, mayo de 2018 **FACULTAD DE INGENIERIA USAC**
ESCUELA DE INGENIERIA QUIMICA
DIRECTOR

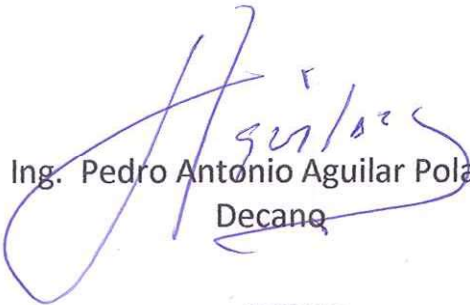
Cc: Archivo
CSWD/ale



DTG.203.2018

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al Trabajo de Graduación titulado: **PLAN DE EVALUACIÓN PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE UN SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA GRADO FARMACÉUTICO PW-USP, BAJO ESPECIFICACIONES USP39-NF34 Y NTG-29001, EN UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL,** presentado por la estudiante universitaria: **Andrea Estefanía Beteta Mendizabal,** y después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:


Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
Decano

Guatemala, junio de 2018

/gdech



ACTO QUE DEDICO A:

Mi mamá

Yolanda Geonine Beteta Mendizabal, por ser el pilar de mi vida y por luchar conmigo siempre.

Mi tía

Ingrid Lucrecia Beteta Cruz, por darme siempre su apoyo incondicional.

Mis abuelos

Clara Luz Cruz (q.e.p.d.) y Ramiro Beteta Arévalo, por ser mi ejemplo de esfuerzo, lucha, trabajo y abnegación.

AGRADECIMIENTOS A:

Mi mamá

Yolanda Geonine Beteta Mendizabal, por su amor, paciencia y sacrificios a lo largo de la carrera y de toda mi vida.

Mis hermanos

Juan Francisco y María Teresa Solares Beteta, por acompañarme a lo largo de este trayecto.

Mis tíos

Ingrid Lucrecia Beteta Cruz y Ronny Walter Quiñonez Elías, por toda la ayuda brindada para poder alcanzar esta meta y por abrirme las puertas de su casa.

Mis primos

Juan Pablo y Marcos Fabián Quiñonez Beteta, por llenar mi vida de luz y alegría.

Familia Beteta

A mi abuelo Ramiro Beteta Arévalo y a mis demás tíos y primos, por siempre estar pendientes de mí.

Mis amigos

Principalmente a Anita López, Jessy Alfaro, Angel Hernández, Marilyn Castillo, Gino Aresti, Emilio García, Pablo Rosales, Ricardo Estrada, Byron Carcuz, Maya Gatica, Jorge Solís y Daniel Figueroa por su amistad y apoyo.

**Elizabeth Marroquín e
hijos**

Por creer en mí y darme la oportunidad de seguir con mi formación universitaria.

Ing. Carlos Wong

Por su asesoría en este trabajo de graduación.

**Universidad de San
Carlos de Guatemala**

Por otorgarme la educación y las herramientas necesarias para poder culminar mi carrera universitaria.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	V
LISTA DE SÍMBOLOS	IX
GLOSARIO	XI
RESUMEN	XIII
OBJETIVOS.....	XV
HIPÓTESIS.....	XVII
INTRODUCCIÓN	XIX
1. ANTECEDENTES	1
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).....	5
2.2. Calificación	5
2.2.1. Calificación de Diseño (DQ).....	5
2.2.2. Calificación de Instalación (IQ)	5
2.2.3. Calificación de Operación (OQ)	6
2.2.4. Calificación de Desempeño (PQ).....	6
2.3. Validación	6
2.3.1. Validación prospectiva	6
2.3.2. Validación concurrente	7
2.3.3. Validación retrospectiva.....	7
2.4. Revalidación	7
2.5. Plan Maestro de Validación (PMV).....	7
2.6. Protocolo	7
2.7. Informe	8

2.8.	Criterios de aceptación.....	8
2.9.	Marco legal.....	8
2.9.1.	Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA 11.03.42:07)	8
2.9.2.	Informe 32	9
2.9.3.	Farmacopea de los Estados Unidos de América USP-NF	9
2.9.4.	Norma Técnica Guatemalteca COGUANOR NTG-29001.....	9
2.10.	Agua para uso farmacéutico	10
2.10.1.	Tipos de agua.....	10
2.10.1.1.	Agua potable	10
2.10.1.2.	Agua purificada	10
2.10.1.3.	Agua para inyectables.....	11
2.11.	Operaciones unitarias empleadas en la preparación de agua para uso farmacéutico.....	11
2.11.1.	Ablandamiento o suavización.....	11
2.11.2.	Ósmosis inversa (OI).....	11
2.11.3.	Electrodesionización (EDI)	12
2.12.	Conceptos estadísticos	12
2.12.1.	Gráficos de control	12
2.12.2.	Capacidad de proceso	12
3.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	13
3.1.	Variables	13
3.2.	Límites de especificación	14
3.3.	Determinación del problema	14
3.3.1.	Definición del problema.....	14
3.3.2.	Delimitación del problema	15

	3.3.2.1.	Alcances	15
	3.3.2.2.	Límites	16
3.4.		Delimitación del campo de estudio	17
3.5.		Recursos humanos disponibles.....	17
3.6.		Recursos materiales disponibles	17
3.7.		Técnica cuantitativa	17
	3.7.1.	Agua de alimentación	17
	3.7.2.	Agua purificada de grado farmacéutico PW-USP ...	18
3.8.		Puntos de muestreo	18
3.9.		Metodología experimental	19
	3.9.1.	Análisis de cloro residual libre	19
		3.9.1.1. Método DPD	19
		3.9.1.2. Procedimiento.....	19
	3.9.2.	Análisis de conductividad	20
		3.9.2.1. Método electroquímico	20
		3.9.2.2. Procedimiento.....	20
	3.9.3.	Análisis de dureza	21
		3.9.3.1. Método de titulación complejométrica..	21
		3.9.3.2. Procedimiento.....	21
	3.9.4.	Análisis de potencial de hidrógeno	21
		3.9.4.1. Método del potenciómetro	21
		3.9.4.2. Procedimiento.....	22
	3.9.5.	Análisis de recuento aeróbico total	22
		3.9.5.1. Recuento total en placa	22
		3.9.5.2. Procedimiento.....	23
3.10.		Análisis estadístico	23
	3.10.1.	Gráficos de control.....	23
	3.10.2.	Capacidad del proceso	24

3.10.2.1.	Índice de capacidad potencial del proceso (Cp).....	24
3.10.2.2.	Índice de capacidad real del proceso (Cpk).....	25
3.10.2.3.	Índice de capacidad general del proceso (Ppk)	26
3.11.	Plan de evaluación	27
3.11.1.	Redacción del plan maestro de validación (PMV) ...	27
3.11.2.	Redacción del protocolo de calificación	29
3.11.3.	Programación del muestreo	30
3.11.4.	Ejecución del muestreo	32
3.11.5.	Análisis estadístico.....	32
3.11.5.1.	Muestra de cálculo	33
3.11.6.	Interpretación de resultados	36
3.11.7.	Dictamen	36
4.	RESULTADOS.....	37
4.1.	Gráficos de control	37
4.2.	Capacidad del proceso.....	38
5.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	41
	CONCLUSIONES	49
	RECOMENDACIONES	51
	BIBLIOGRAFÍA.....	53
	APÉNDICES.....	55

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Muestra de cálculo, paso 1	34
2.	Muestra de cálculo, paso 2	34
3.	Muestra de cálculo, paso 3	35
4.	Muestra de cálculo, paso 4	35
5.	Muestra de cálculo, paso 5	36
6.	Cloro residual libre en punto 0 para julio 2017	55
7.	Cloro residual libre en punto 0 para agosto 2017	55
8.	Conductividad en punto 0 para julio 2017	56
9.	Conductividad en punto 0 para agosto 2017	56
10.	Dureza en punto 0 para julio 2017	57
11.	Dureza en punto 0 para agosto 2017	57
12.	pH en punto 0 para julio 2017	58
13.	pH en punto 0 para agosto 2017	58
14.	Recuento aeróbico total en punto 0 para julio 2017	59
15.	Recuento aeróbico total en punto 0 para agosto 2017	59
16.	Cloro residual libre en puntos 1 al 6 para julio 2017	60
17.	Cloro residual libre en puntos 1 al 6 para agosto 2017	60
18.	Conductividad en punto 1 para julio 2017	61
19.	Conductividad en punto 1 para agosto 2017	61
20.	Conductividad en punto 2 para julio 2017	62
21.	Conductividad en punto 2 para agosto 2017	62
22.	Conductividad en punto 3 para julio 2017	63
23.	Conductividad en punto 3 para agosto 2017	63

24.	Conductividad en punto 4 para julio 2017	64
25.	Conductividad en punto 4 para agosto 2017	64
26.	Conductividad en punto 5 para julio 2017	65
27.	Conductividad en punto 5 para agosto 2017	65
28.	Conductividad en punto 6 para julio 2017	66
29.	Conductividad en punto 6 para agosto 2017	66
30.	pH en punto 1 para julio 2017	67
31.	pH en punto 1 para agosto 2017.....	67
32.	pH en punto 2 para julio 2017	68
33.	pH en punto 2 para agosto 2017.....	68
34.	pH en punto 3 para julio 2017	69
35.	pH en punto 3 para agosto 2017.....	69
36.	pH en punto 4 para julio 2017	70
37.	pH en punto 4 para agosto 2017.....	70
38.	pH en punto 5 para julio 2017	71
39.	pH en punto 5 para agosto 2017.....	71
40.	pH en punto 6 para julio 2017	72
41.	pH en punto 6 para agosto 2017.....	72
42.	Cloro residual libre en punto 0 para julio 2017.....	73
43.	Cloro residual libre en punto 0 para agosto 2017	73
44.	Conductividad en punto 0 para julio 2017	74
45.	Conductividad en punto 0 para agosto 2017	74
46.	Dureza en punto 0 para julio 2017	75
47.	Dureza en punto 0 para agosto 2017.....	75
48.	pH en punto 0 para julio 2017	76
49.	pH en punto 0 para agosto 2017.....	76
50.	Recuento aeróbico total en punto 0 para julio 2017	77
51.	Recuento aeróbico total en punto 0 para agosto 2017	77
52.	Cloro residual libre en puntos 1 al 6 para julio 2017	78

53.	Cloro residual libre en puntos 1 al 6 para agosto 2017	78
54.	Conductividad en punto 1 para julio 2017	79
55.	Conductividad en punto 1 para agosto 2017	79
56.	Conductividad en punto 2 para julio 2017	80
57.	Conductividad en punto 2 para agosto 2017	80
58.	Conductividad en punto 3 para julio 2017	81
59.	Conductividad en punto 3 para agosto 2017	81
60.	Conductividad en punto 4 para julio 2017	82
61.	Conductividad en punto 4 para agosto 2017	82
62.	Conductividad en punto 5 para julio 2017	83
63.	Conductividad en punto 5 para agosto 2017	83
64.	Conductividad en punto 6 para julio 2017	84
65.	Conductividad en punto 6 para agosto 2017	84
66.	pH en punto 1 para julio 2017	85
67.	pH en punto 1 para agosto 2017	85
68.	pH en punto 2 para julio 2017	86
69.	pH en punto 2 para agosto 2017	86
70.	pH en punto 3 para julio 2017	87
71.	pH en punto 3 para agosto 2017	87
72.	pH en punto 4 para julio 2017	88
73.	pH en punto 4 para agosto 2017	88
74.	pH en punto 5 para julio 2017	89
75.	pH en punto 5 para agosto 2017	89
76.	pH en punto 6 para julio 2017	90
77.	pH en punto 6 para agosto 2017	90

TABLAS

I.	Límites de especificación.....	14
II.	Puntos de muestreo.....	18
III.	Cronograma de julio 2017.....	30
IV.	Cronograma de agosto 2017	31
V.	Resultados de gráficos de control para julio y agosto 2017	37
VI.	Resultados de capacidad para julio 2017	38
VII.	Resultados de capacidad para agosto 2017	39
VIII.	Resultados en punto 0 para julio 2017.....	91
IX.	Resultados en punto 0 para agosto 2017	92
X.	Resultados en punto 1 para julio 2017.....	93
XI.	Resultados en punto 1 para agosto 2017	94
XII.	Resultados en punto 2 para julio 2017.....	95
XIII.	Resultados en punto 2 para agosto 2017	96
XIV.	Resultados en punto 3 para julio 2017.....	97
XV.	Resultados en punto 3 para agosto 2017	98
XVI.	Resultados en punto 4 para julio 2017.....	99
XVII.	Resultados en punto 4 para agosto 2017	100
XVIII.	Resultados en punto 5 para julio 2017.....	101
XIX.	Resultados en punto 5 para agosto 2017	102
XX.	Resultados en punto 6 para julio 2017.....	103
XXI.	Resultados en punto 6 para agosto 2017	104

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
DPD	Dietil-p-fenilen-diamina
°C	Grado Celsius
Ppk	Índice de capacidad general del proceso
Cp	Índice de capacidad potencial del proceso
Cpk	Índice de capacidad real del proceso
LIE	Límite inferior de especificación
LSE	Límite superior de especificación
μS/cm	Micro <i>siemens</i> por centímetro
ppm	Partes por millón
PW-USP	<i>Purified Water – United States Pharmacopoeia</i>
UFC/mL	Unidades formadoras de colonias por mililitro

GLOSARIO

BPM	Buenas Prácticas de Manufactura. Conjunto de procedimientos y normas destinado a garantizar la producción uniforme de lotes de productos farmacéuticos que cumplan con las normas de calidad.
Calificación	Comprobación y documentación de que el sistema o el equipo que está siendo analizado fue diseñado e instalado correctamente, funciona adecuadamente y lleva a los resultados esperados.
Capacidad	Es el grado de aptitud que tiene un proceso para cumplir con las especificaciones técnicas deseadas.
Gráfico de control	Herramienta estadística utilizada para evaluar la estabilidad de un proceso.
Validación	Comprobación y documentación de que, a través de un proceso, procedimiento o método, se obtiene un producto o un resultado que cumple de forma concisa con las especificaciones establecidas, de forma real y consistente, durante períodos prolongados.

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo de graduación fue proponer un plan de evaluación para la calificación de desempeño de un sistema de producción de agua purificada de grado farmacéutico, en correspondencia con la Farmacopea de los Estados Unidos y el Comité Guatemalteco de Normas, para una industria con varios años de presencia en el mercado farmacéutico, tanto nacional como centroamericano.

Se buscó proponer un plan de evaluación, analizando al mismo tiempo el comportamiento previo del sistema de producción de agua purificada, con el afán de vaticinar los resultados potenciales de una calificación de desempeño real. Para efectos del presente estudio, se decidió procesar los datos recopilados durante dos etapas de muestreo llevadas a cabo en julio y agosto de 2017. A partir de estos datos, se realizó una interpretación estadística con el fin de evaluar si el sistema en cuestión opera acorde a especificaciones, y así poder determinar si sería posible la ejecución de una tercera fase, cuya duración es de un año, con muestreos semanales.

A grandes rasgos, se concluyó que el proceso de producción de agua purificada de grado farmacéutico sí se apega a las especificaciones la mayoría del tiempo. También se dictaminó que la primera fase de muestreo no fue exitosa, más sí lo fue la segunda. Sin embargo, no sería posible dar luz verde a la ejecución de una tercera fase de muestreo, ya que es trascendental que el proceso sea tan capaz como controlado, a lo largo de ambas fases, sin ninguna excepción.

OBJETIVOS

General

Proponer un plan de evaluación para la calificación de desempeño de un sistema de producción de agua purificada de grado farmacéutico PW-USP, bajo especificaciones USP39-NF34 y NTG-29001, en una industria farmacéutica nacional.

Específicos

1. Realizar la interpretación estadística de cada parámetro fisicoquímico cuantificado para el agua de alimentación, en el punto de muestreo a la entrada del sistema, mediante gráficos de control.
2. Realizar la interpretación estadística del parámetro microbiológico cuantificado para el agua de alimentación, en el punto de muestreo a la entrada del sistema, mediante gráficos de control.
3. Realizar la interpretación estadística de cada parámetro fisicoquímico cuantificado para el agua purificada de grado farmacéutico PW-USP producida en seis puntos de muestreo distintos, mediante gráficos de control.

4. Realizar la interpretación estadística del parámetro microbiológico cuantificado para el agua purificada de grado farmacéutico PW-USP producida en seis puntos de muestreo distintos, mediante gráficos de control.
5. Determinar los índices de capacidad potencial (C_p), de capacidad real (C_{pk}) y de capacidad general (P_{pk}) para el proceso de producción de agua purificada de grado farmacéutico PW-USP.
6. Evaluar el conjunto de resultados analíticos del agua purificada de grado farmacéutico PW-USP producida mediante una interpretación estadística, para una población representativa de una primera y una segunda etapa de muestreo, y así dictaminar la ejecución de una tercera etapa.

HIPÓTESIS

1. Mediante gráficos de control se determinará que cada parámetro fisicoquímico cuantificado para el agua de alimentación, en el punto de muestreo a la entrada del sistema, cumple con la especificación NTG-29001.
2. Mediante gráficos de control se determinará que el parámetro microbiológico cuantificado para el agua de alimentación, en el punto de muestreo a la entrada del sistema, cumple con la especificación NTG-29001.
3. Mediante gráficos de control se determinará que cada parámetro fisicoquímico cuantificado para el agua purificada de grado farmacéutico PW-USP, producida en seis puntos de muestreo distintos, cumple con la especificación USP39-NF34.
4. Mediante gráficos de control se determinará que el parámetro microbiológico cuantificado para el agua purificada de grado farmacéutico PW-USP, producida en seis puntos de muestreo distintos, cumple con la especificación USP39-NF34.
5. A partir de los índices de capacidad potencial (C_p), de capacidad real (C_{pk}) y de capacidad general (P_{pk}), se determinará que el proceso de producción de agua purificada de grado farmacéutico PW-USP, bajo especificaciones USP39-NF34 y NTG-29001, está controlado y es capaz.

6. A partir de una interpretación estadística para una población representativa de una primera y una segunda etapa de muestreo, será posible dictaminar favorablemente la ejecución de una tercera etapa.

INTRODUCCIÓN

La principal importancia de la implementación de un sistema de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) radica en que los fármacos de mala calidad pueden poner en peligro la salud, ya sea conteniendo sustancias tóxicas que pudieran haber sido agregadas inintencionadamente, o bien, careciendo del efecto terapéutico previsto si la cantidad de los ingredientes demandados es diferente que la debida.

Estas prácticas forman un sistema que ayuda a asegurar que los fármacos sean producidos y controlados constantemente por estándares de calidad. En cada caso de producción farmacéutica el plan de las BPM se diseña buscando minimizar los riesgos para la calidad que no puedan ser eliminados mediante el control de la calidad del producto final.

Dentro de los procedimientos obligatorios a efectuarse en el marco del aseguramiento de las BPM se encuentran las calificaciones de instalaciones, equipos de producción y control de calidad, sistemas informáticos y sistemas críticos, tales como los sistemas de agua, aire y aire comprimido, así como las validaciones de métodos analíticos, procesos de producción y procedimientos de limpieza. Es por ello que se propuso un plan de evaluación para la calificación de desempeño del sistema de producción de agua purificada de grado farmacéutico PW-USP, de una industria farmacéutica nacional, la cual cuenta con varios años de presencia en el mercado, en correspondencia con las especificaciones impuestas por el Ministerio de Salud y Asistencia Social de Guatemala.

1. ANTECEDENTES

El agua purificada de grado farmacéutico es el ingrediente más extensamente utilizado en la manufactura de medicamentos y el componente principal en la limpieza de sistemas y equipos. Es por esto que la calificación de los sistemas empleados para la producción de agua farmacéutica es un factor clave de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). La calificación consiste en comprobar y documentar que el sistema o el equipo que está siendo analizado, fue diseñado e instalado correctamente, opera adecuadamente y lleva a los resultados esperados a través del tiempo.

La producción y comercialización en la industria farmacéutica centroamericana se rige por la implementación obligatoria del Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.42:07, que se basa en las especificaciones establecidas en el Informe 32, el cual forma parte de la Serie de Informes Técnicos número 823 de la Organización Mundial de la Salud.

Ambos documentos se encuentran vigentes actualmente y delimitan las Buenas Prácticas de Manufactura que deben cumplirse en lo que respecta a la elaboración de productos farmacéuticos de cualquier índole. También contienen las pautas para la calificación de las instalaciones, sistemas y equipos, y para la validación de procesos, procedimientos y métodos empleados en cualquier proceso productivo, con el afán de garantizar que la calidad del producto sea óptima en todas sus etapas (formulación, producción, empaque, etcétera).

Al producir agua purificada se debe cumplir con las especificaciones detalladas en la United States Pharmacopeia (USP, o Farmacopea de los

Estados Unidos), por lo que esta fue considerada como una de las principales fuentes bibliográficas del presente trabajo de investigación. En específico, se utilizó la sección 1231: Agua para uso farmacéutico, de la versión USP39-NF34. También se tomó como base la Norma Técnica Guatemalteca COGUANOR NTG-29001. En esta se describen las especificaciones y características físicas, químicas y organolépticas que deberá cumplir el agua de entrada al sistema de producción de agua purificada de grado farmacéutico PW-USP en cuestión.

Uno de los documentos más importantes que se consultaron es el Anexo 2 del Informe 40 de la Organización Mundial de la Salud, denominado *Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS: agua para uso farmacéutico*. Específicamente, se consultó el artículo 7.2, en que se detalla que la calificación de un sistema de agua purificada consta de tres fases de muestreo: la primera y segunda fase con dos a seis semanas de duración, muestreando diariamente, y la tercera fase con un año de duración, muestreando semanalmente. Los resultados obtenidos mediante el estudio de una población de datos analíticos, durante la primera y segunda etapa de evaluación, consolidan la realización de la tercera etapa de evaluación.

Otro de los documentos consultados para la realización de este trabajo de graduación es la tesis de grado de Ana Lucía Estrada Muralles, ingeniera química por la Universidad Rafael Landívar, la cual se titula *Estudio técnico de validación del sistema de tratamiento de agua purificada grado farmacéutico, en un laboratorio farmacéutico*. En este informe, aprobado en febrero de 2012, se determinó, mediante un estudio previo, que el sistema en cuestión no cumplía con las especificaciones del Informe 32. A grandes rasgos se elaboró un plan de validación y se diseñó y cotizó un nuevo sistema de purificación de agua, para poder cumplir con las pautas establecidas en dicho informe.

También fue posible consultar la tesis de Carlos Mancilla Ovando, con la cual obtuvo el título de químico biólogo en la Universidad de San Carlos de Guatemala en noviembre de 2004. El título de dicho informe es *Verificación de un sistema de purificación de agua para producción en una industria cosmética*. El autor de dicho trabajo elaboró los manuales para las calificaciones de instalación, operación y desempeño, y efectuó la verificación del sistema de purificación de agua de una industria de cosméticos, basándose en las metodologías establecidas en la USP para los análisis fisicoquímicos y microbiológicos. Se pudo concluir que el sistema de purificación de agua analizado fue capaz de cumplir con los requisitos de las calificaciones de instalación, operación y desempeño llevadas a cabo.

Finalmente, se consultó la tesis de grado titulada *Validación de la calificación de desempeño de un sistema de tratamiento de agua, para una planta elaboradora de desinfectantes y detergentes líquidos*, aprobada en octubre de 2008, y con la cual Lesbia María Ávila Mendizábal se tituló como ingeniera química por la Universidad de San Carlos de Guatemala. En este trabajo se realizó un plan de muestreo, según el cual se llevaron a cabo pruebas fisicoquímicas y microbiológicas en diversos puntos de control dentro de la planta en cuestión, en las estaciones seca y lluviosa. Con los resultados obtenidos se efectuó una validación concurrente y se pudo comprobar que el sistema de tratamiento de agua analizado fue capaz de proporcionar datos dentro de las especificaciones, durante las dos estaciones en que se muestreó.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.

2.2. Calificación

Comprobación y documentación de que el sistema o el equipo que está siendo analizado fue diseñado e instalado correctamente, funciona adecuadamente y lleva a los resultados esperados. Existen cuatro etapas de calificación, siendo estas:

2.2.1. Calificación de Diseño (DQ)

Evidencia documentada de que el sistema o el equipo analizado fue diseñado en concordancia con las BPM.

2.2.2. Calificación de Instalación (IQ)

Evidencia documentada de que el sistema o el equipo analizado fue correctamente instalado, de conformidad con las especificaciones de diseño.

2.2.3. Calificación de Operación (OQ)

Evidencia documentada de que el sistema o el equipo analizado opera correctamente y dentro de los rangos de operación establecidos.

2.2.4. Calificación de Desempeño (PQ)

Evidencia documentada de que el sistema o el equipo analizado funciona de forma consistente y reproducible, cumpliendo con las especificaciones a través del tiempo.

2.3. Validación

Comprobación y documentación de que a través de un proceso, procedimiento o método, se obtiene un producto o un resultado que cumple de forma concisa con las especificaciones establecidas, de forma real y consistente, durante períodos prolongados. Existen tres tipos de validación, siendo estas:

2.3.1. Validación prospectiva

Se lleva a cabo en la etapa de desarrollo de un proceso, procedimiento o método, previo a la distribución o difusión del producto o resultado obtenido. Puede tener un enfoque preventivo y/o correctivo.

2.3.2. Validación concurrente

Se lleva a cabo en la etapa de ejecución de un proceso, procedimiento o método, durante la distribución o difusión del producto o resultado obtenido. Puede tener un enfoque preventivo y/o correctivo.

2.3.3. Validación retrospectiva

Se lleva a cabo en la etapa posterior a la finalización de un proceso, procedimiento o método, una vez el producto o resultado obtenido ha sido distribuido o difundido. No tiene un enfoque preventivo ni correctivo, por lo tanto este tipo de validación se considera obsoleta.

2.4. Revalidación

Validación repetitiva de un proceso, procedimiento o método, con el fin de asegurar el cumplimiento de los requerimientos establecidos. Debe realizarse periódicamente, a una frecuencia establecida.

2.5. Plan Maestro de Validación (PMV)

Documento en el que se deberán especificar todas las actividades de calificación y/o validación que se desarrollarán con el fin de asegurar que un proceso, procedimiento o método, se apega a los requerimientos de las BPM.

2.6. Protocolo

Documento en el cual se describen detalladamente las actividades a llevarse a cabo durante una etapa específica de calificación o validación.

2.7. Informe

Documento en el cual se describen los resultados y conclusiones obtenidos luego de efectuar una etapa específica de calificación o validación. Debe reflejar lo planteado en el protocolo.

2.8. Criterios de aceptación

Criterios específicos que deben cumplir los resultados, ya sea del monitoreo de un proceso o de una prueba. Los criterios se definen en un protocolo de validación o certificación y deben cumplirse para que el proceso pueda considerarse validado o el equipo cualificado.

2.9. Marco legal

A continuación, se detalla la normativa comúnmente empleada en procedimientos de validación en la industria farmacéutica.

2.9.1. Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA 11.03.42:07)

Este documento establece los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos, a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos. Es de aplicación en los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos en los países centroamericanos. Tiene correspondencia directa con el Informe 32.

2.9.2. Informe 32

Este documento forma parte de la Serie de Informes Técnicos número 823 de la Organización Mundial de la Salud. En este un Comité de Expertos describe diversos asuntos relativos a la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos y las especificaciones aplicables a sustancias y formas farmacéuticas. Asimismo, contiene recomendaciones sobre las prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos, pautas provisionales para la inspección de los fabricantes de dichos productos y para la aplicación del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional.

2.9.3. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP-NF

Es una combinación de dos compendios: la Farmacopea de Estados Unidos (USP) y el Formulario Nacional (NF). Fue redactada por La Convención de la Farmacopea de Estados Unidos. En esta se establecen estándares de calidad, pureza, identidad y potencia de medicamentos, ingredientes alimenticios y suplementos dietarios fabricados, distribuidos y consumidos en todo el mundo. Para el presente trabajo de graduación se utilizó la sección 1231: Agua para uso farmacéutico, de la versión USP39-NF34.

2.9.4. Norma Técnica Guatemalteca COGUANOR NTG-29001

Esta norma establece los valores de las características que definen la calidad del agua apta para consumo humano. Se aplica a toda agua para consumo humano, preparación de alimentos y uso doméstico, proveniente de fuentes como pozos, nacimientos, ríos, entre otras, y que puede estar ubicada en una red de distribución, en reservorios o depósitos.

2.10. Agua para uso farmacéutico

Existen distintos tipos de agua que pueden utilizarse en los procesos farmacéuticos. Cada tipo posee distintas características y usos, y se rige por una normativa específica.

2.10.1. Tipos de agua

Los tipos de agua predominantes en los procesos farmacéuticos son el agua potable, el agua purificada y el agua para inyectables. A continuación, se describe brevemente el uso que se le da a cada uno.

2.10.1.1. Agua potable

Se le denomina así al tipo de agua que es apta para consumo humano, es decir, que es bebible o que puede emplearse en la preparación de alimentos. Se emplea como fuente para la producción de otros tipos de agua de uso farmacéutico.

2.10.1.2. Agua purificada

Se emplea como excipiente en la producción de preparaciones no parenterales y en otras aplicaciones farmacéuticas, como por ejemplo la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto no parenteral. El agua purificada debe cumplir con los requisitos de pureza química, iónica y orgánica, y debe protegerse de la contaminación microbiana. Es necesario enfatizar que este es el tipo de agua que produce el sistema con el cual se trabajará en el desarrollo del presente trabajo de graduación.

2.10.1.3. Agua para inyectables

Se emplea como excipiente en la producción de preparaciones parenterales y en otras preparaciones donde se debe controlar el contenido de endotoxinas, así como en otras aplicaciones farmacéuticas, como por ejemplo la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto parenteral.

2.11. Operaciones unitarias empleadas en la preparación de agua para uso farmacéutico

A continuación, se detallan algunas de las operaciones unitarias utilizadas en la producción de agua purificada de grado farmacéutico.

2.11.1. Ablandamiento o suavización

Para el efecto se emplean ablandadores o suavizadores, los cuales realizan un intercambio catiónico mediante resinas sódicas, con el fin de eliminar los iones que le confieren la dureza al agua, como lo son el calcio y el magnesio. Dichas resinas se regeneran a partir de una solución concentrada de cloruro de sodio denominada salmuera.

2.11.2. Ósmosis inversa (OI)

En este proceso se utilizan membranas semipermeables con el fin de eliminar iones, moléculas y partículas presentes en el agua. Mediante altas presiones, se fuerza el paso del agua a través de dicha membrana, la cual retiene los iones y moléculas debido a su porosidad.

2.11.3. Electrodesionización (EDI)

En este proceso intervienen conjuntamente resinas de intercambio iónico, membranas semipermeables aniónicas y catiónicas, y una corriente eléctrica continua, entre dos electrodos (cátodo y ánodo). El agua, procedente habitualmente de un sistema de ósmosis inversa, atraviesa un módulo donde se provoca la migración de los iones, debido al potencial eléctrico aplicado a los electrodos, produciéndose así la desionización.

2.12. Conceptos estadísticos

A continuación, se detallan los conceptos estadísticos más relevantes que deben considerarse al proponer un plan maestro de validación.

2.12.1. Gráficos de control

Es un diagrama que sirve para examinar si un proceso se encuentra en una condición estable, o para asegurar que se mantenga en esa condición. En estadística, se dice que un proceso es estable (o está en control) cuando las únicas causas de variación presentes son las de tipo aleatorio.

2.12.2. Capacidad de proceso

Es el grado de aptitud que tiene un proceso para cumplir con las especificaciones técnicas deseadas. Cuando la capacidad de un proceso es alta, se dice que el proceso es capaz; cuando se mantiene estable a lo largo del tiempo, se dice que el proceso está bajo control, y cuando no ocurre esto se dice que el proceso no es adecuado para el trabajo o requiere de inmediatas modificaciones.

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Variables

- Cloro residual libre: cantidad de hipoclorito y ácido hipocloroso presentes en una proporción que varía en función del pH.
- Conductividad: es una medida de la capacidad de una solución acuosa para transmitir una corriente eléctrica y es igual al recíproco de la resistividad de la solución. Dicha capacidad depende de la presencia de iones, de su concentración, movilidad y valencia, y de la temperatura ambiental.
- Dureza total: se refiere al contenido total de iones alcalinotérreos presentes en el agua.
- Potencial de hidrógeno: coeficiente que indica el grado de acidez o basicidad de una solución acuosa.
- Recuento aeróbico total: permite determinar la cantidad total de microorganismos aerobios presentes en una muestra específica.

3.2. Límites de especificación

Tabla I. Límites de especificación

Variable (unidades)	Límite de Especificación NTG- 29001 (Agua de alimentación)	Límite de Especificación USP39-NF34 (Agua purificada)
Cloro residual libre (mg/L = ppm)	1,0 – 1,5	0,2 – 1,5
Conductividad (μ S/cm)	< 1500	< 2,1
Dureza total (mg/L = ppm)	100 – 500	0 – 4
Potencial de Hidrógeno (unidades de pH)	7,7 – 8,7	5,0 – 7,0
Recuento aeróbico total (UFC/mL)	< 500	< 100

Fuente: Norma COGUANOR NTG-29001 y Farmacopea de los Estados Unidos de América – Formulario Nacional (USP39-NF34).

3.3. Determinación del problema

A continuación, se define y delimita el problema principal que se abordó en el presente trabajo de graduación.

3.3.1. Definición del problema

Se propuso un plan de evaluación para la calificación de desempeño del sistema de producción de agua purificada de grado farmacéutico PW-USP en cuestión. Esto con el fin de determinar si dicho sistema es capaz de producir agua que cumpla consistentemente con las especificaciones pautadas en la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP39-NF34 y en la norma

COGUANOR NTG-29001, de manera que se asegure la calidad, eficacia y seguridad de los productos que la incluyan como materia prima.

Para el efecto, se procesaron los datos recopilados durante dos etapas de muestreo, cada una de veinte días hábiles de duración y con una periodicidad de muestreo diaria, exceptuando fines de semana. A partir de estos datos se realizó una interpretación estadística, con el fin de evaluar la efectividad del sistema en cuestión y así poder dictaminar la ejecución tentativa de una tercera fase, cuya duración es de un año, con muestreos semanales.

En línea con el plan oficial de validación, si la tercera y última etapa se concluyera satisfactoriamente, la industria farmacéutica dentro de la cual se llevó a cabo el presente trabajo de graduación mantendría la certificación del Informe 32 otorgada por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala.

3.3.2. Delimitación del problema

A continuación, se establecen los alcances y límites de la presente investigación.

3.3.2.1. Alcances

- El presente plan de evaluación abarcó el estudio de parámetros analíticos del agua de alimentación y del agua purificada de grado farmacéutico PW-USP a producir por el sistema en cuestión.
- El agua purificada de grado farmacéutico PW-USP se emplea en la producción de líquidos y semisólidos, y también se utiliza para el lavado

de equipos que tienen contacto directo con los productos. También se emplea en ciertos métodos analíticos para el control de la calidad de los fármacos a producir.

- La calificación de desempeño del sistema de producción de agua purificada de grado farmacéutico PW-USP debe ser exitosa, para que la industria farmacéutica dentro de la cual se llevó a cabo el presente trabajo de graduación mantenga la certificación del Informe 32 otorgada por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala.

3.3.2.2. Límites

- El agua de alimentación proviene de un pozo, propiedad de la industria farmacéutica en cuestión.
- La capacidad de producción del sistema en cuestión es de 300 L/h.
- El consumo total máximo de agua es de 3212 L/día.
- La resina catiónica del suavizador es regenerada cada fin de mes.
- No se cuantificó sílice ni carbono orgánico total, ya que el laboratorio de control de calidad no cuenta con el equipo necesario y realizar dichas pruebas en un laboratorio externo es muy costoso.

3.4. Delimitación del campo de estudio

La presente investigación se llevó a cabo en una industria farmacéutica nacional con varios años de presencia en el mercado, ubicada en la región aledaña al sur de la ciudad, en el Departamento de Guatemala.

3.5. Recursos humanos disponibles

- Investigadora: Br. Andrea Estefanía Beteta Mendizábal
- Asesor: MSc. Ing. Carlos Salvador Wong Davi

3.6. Recursos materiales disponibles

- Computadora con software estadístico instalado
- Documentos controlados de los resultados obtenidos

3.7. Técnica cuantitativa

A continuación se explica la técnica cuantitativa empleada en el presente trabajo de graduación.

3.7.1. Agua de alimentación

Se procesaron los resultados obtenidos a partir de dos etapas de muestreo con duración de veinte días hábiles cada una, y periodicidad diaria exceptuando fines de semana, en un punto de muestreo, con el fin de cuantificar el cloro residual libre, la conductividad, la dureza total, el pH y el

recuento aeróbico total para el agua de alimentación, según las especificaciones de la norma COGUANOR NTG-29001.

3.7.2. Agua purificada de grado farmacéutico PW-USP

Se procesaron los resultados obtenidos a partir de dos etapas de muestreo con duración de veinte días hábiles cada una, y periodicidad diaria exceptuando fines de semana, en seis diversos puntos de muestreo, con el fin de cuantificar el cloro residual libre, la conductividad, la dureza total, el pH y el recuento aeróbico total para el agua purificada de grado farmacéutico PW-USP producida por el sistema en cuestión, según la especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos de América / Formulario Nacional (USP39-NF34).

3.8. Puntos de muestreo

Tabla II. **Puntos de muestreo**

Tipo de agua analizada	Punto de muestreo	Número
Agua de alimentación	Válvula de entrada al sistema	0
Agua purificada de grado farmacéutico PW-USP	Punto de lavado en área de líquidos	1
	Punto de fabricación de líquidos 1	2
	Punto de fabricación de líquidos 2	3
	Punto de lavado en área de sólidos	4
	Punto de fabricación de semisólidos	5
	Laboratorio de Control de Calidad	6

Fuente: elaboración propia.

3.9. Metodología experimental

A continuación se detalla la metodología experimental utilizada en el presente trabajo de graduación.

3.9.1. Análisis de cloro residual libre

Se describe el método y el procedimiento utilizados para el análisis de cloro residual libre.

3.9.1.1. Método DPD

El DPD (dietil-p-fenilen-diamina) es una mezcla sólida homogénea que se emplea para determinar la presencia de cloro libre o cloro total en aguas desinfectadas con insumos químicos clorados y se presenta en polvo, envasado en *sachets* de un material trilaminado que evita el contacto con la luz UV, la contaminación y la humedad. Al agregar el contenido de un sobre a una muestra, un color rosáceo se desarrollará si el cloro está presente.

3.9.1.2. Procedimiento

- Encender el espectrofotómetro.
- Llenar la celda de medición con 10 mL de muestra.
- Insertar la muestra en la celda de compartimiento del equipo.
- Presionar “zero”. El *display* mostrará 0,00 mg/L de Cl_2 .
- Descartar la muestra.
- Llenar la celda de medición con 10 mL de una nueva muestra.
- Adicionar el contenido del sobre de DPD en la celda de medición.
- Mezclar de manera circular la celda de medición durante 20 segundos.

- Luego de 60 segundos posteriores a la adición del reactivo, insertar la celda de medición en el compartimiento del equipo.
- Pulsar “read”. El *display* mostrará el resultado en mg/L de Cl₂. El rango de medición está definido entre 0.02 y 2.00 mg/L.

3.9.2. Análisis de conductividad

Se describe el método y el procedimiento utilizados para el análisis de conductividad.

3.9.2.1. Método electroquímico

La determinación de la conductividad se realiza midiendo la resistencia eléctrica en un área de la solución definida por el diseño de la sonda ("probe"). Se aplica un voltaje entre los dos electrodos que integran la sonda y que están inmersos en la solución. La caída en voltaje causada por la resistencia de la solución es utilizada para calcular la conductividad por centímetro.

3.9.2.2. Procedimiento

- Verificar que el conductímetro esté calibrado y la celda esté limpia.
- Depositar 10 mL de muestra en un *beaker*.
- Suspender la celda en la solución, de manera que esté separada de las paredes y el fondo del recipiente, y los orificios de venteo estén sumergidos.
- Manejando la celda con cuidado, efectuar la medición. En el *display* se visualiza la caída de voltaje en *volts*.
- Efectuar la conversión pertinente para obtener el valor de conductividad.

3.9.3. Análisis de dureza

Se describe el método y el procedimiento utilizados para el análisis de dureza.

3.9.3.1. Método de titulación complejométrica

Este método está basado en la cuantificación de los iones calcio y magnesio por titulación con el EDTA y su posterior conversión a dureza total expresada como CaCO_3 .

3.9.3.2. Procedimiento

- Colocar 5 mL de la muestra de agua en un matraz Erlenmeyer.
- Agregar 5 gotas de *buffer* pH 10.
- Añadir 3 gotas de eriocromo negro T.
- Titular con una solución normalizada de EDTA 0.01 N.
- El viraje ocurre cuando el color de la solución pasa de púrpura a azul.

3.9.4. Análisis de potencial de hidrógeno

Se describe el método y el procedimiento utilizados para el análisis de pH.

3.9.4.1. Método del potenciómetro

El pH de una solución acuosa es el logaritmo común negativo de la actividad del ión hidrógeno y es una medida de equilibrio alcanzado por diversos compuestos disueltos. El pH de una solución acuosa se mide

electrométricamente con un electrodo de vidrio, este instrumento se llama potenciómetro.

3.9.4.2. Procedimiento

- Encender el instrumento y verificar que esté calibrado.
- Colocar 10 mL de muestra en un *beaker*.
- Introducir el electrodo del potenciómetro en la solución. Dejar estabilizar la lectura.
- Leer el dato que indica el equipo.
- Apagar el equipo.
- Al terminar la operación, lavar el electrodo con agua destilada.

3.9.5. Análisis de recuento aeróbico total

Se describe el método y el procedimiento utilizados para el análisis microbiológico.

3.9.5.1. Recuento total en placa

Este método permite determinar la cantidad total de microorganismos aerobios presentes en una muestra. La técnica se basa en contar las “unidades formadoras de colonias” o UFC presentes en un gramo o mililitro de muestra. Se considera que cada colonia que se desarrolla en el medio de cultivo de elección, después de un cierto tiempo de incubación a la temperatura adecuada, proviene de un microorganismo o de un agregado de ellos.

3.9.5.2. Procedimiento

- Tomar un frasco con la muestra de agua cuyo número de bacterias se quiere determinar y hacer diluciones decimales de la muestra.
- Poner 1mL de cada disolución decimal en placas de Petri (por duplicado).
- Añadir 15 mL de medio de cultivo (fundido, a 45°C en un baño termostático) y dar movimientos circulares y de vaivén para que se distribuya la muestra uniformemente.
- Incubar una serie de placas a 20°C durante 3 días y otra serie de placas a 35°C durante 2 días.
- Pasado el período de incubación contar las placas que tengan entre 30 y 300 colonias.

3.10. Análisis estadístico

A continuación se explican los conceptos estadísticos más relevantes del presente trabajo de graduación.

3.10.1. Gráficos de control

Un gráfico de control es una herramienta estadística utilizada para evaluar la estabilidad de un proceso. Este muestra la variabilidad de un proceso en el tiempo con respecto a dos límites de control determinados. Se recomienda establecer dos límites intermedios para delimitar una zona de alerta.

Los gráficos de control de variables grafican datos de procesos de medición continua, en una secuencia ordenada por tiempo. Estos ayudan a identificar las causas de variación que se deben investigar, de manera que el

proceso pueda ser ajustado sin controlarlo exageradamente. Las causas de variación pueden ser:

- Causas aleatorias de variación. Son causas desconocidas y con poca significación, debidas al azar y presentes en todo proceso.
- Causas específicas (imputables o asignables). Estas provocan variaciones significativas. Sin embargo, sí pueden ser descubiertas y eliminadas, para alcanzar el objetivo de estabilizar el proceso.

Los gráficos de control ayudan en la detección de modelos no naturales de variación en los datos que resultan de procesos repetitivos y dan criterios para detectar una falta de control estadístico. Un proceso se encuentra bajo control estadístico cuando la variabilidad se debe solo a causas comunes.

3.10.2. Capacidad del proceso

La capacidad de un proceso es la aptitud para generar un producto que cumpla con determinadas especificaciones. También se suele interpretar como la aptitud de un equipo determinado para cumplir con los límites de tolerancia. Esta se cuantifica por medio de indicadores que permiten comparar el rango de especificaciones con la fluctuación natural del proceso.

3.10.2.1. Índice de capacidad potencial del proceso (Cp)

El Cp indica si el proceso tiene capacidad para cumplir con las especificaciones. En otras palabras, este índice estima la capacidad potencial para cumplir con tolerancias. El alcance de este índice es a corto plazo.

$C_p = 1$	El proceso tiene capacidad potencial.
$C_p < 1$	El proceso no tiene capacidad potencial.
$C_p > 1$	El proceso tiene más capacidad potencial de lo que piden las especificaciones.

Comúnmente se reconoce que una de sus desventajas es que no toma en cuenta el centrado del proceso. Para dar solución a esto, el C_p se puede modificar para evaluar también dónde se localiza la media del proceso respecto a las especificaciones. Al índice de C_p modificado se le conoce como índice de capacidad real C_{pk} .

3.10.2.2. Índice de capacidad real del proceso (C_{pk})

El C_{pk} indica si el proceso está centrado en medio de las especificaciones. En otros términos, el C_{pk} caracteriza la relación existente entre la media del proceso y su distancia al límite de especificación, por lo cual el proceso dará un resultado menos correcto. Es el índice utilizado para saber si el proceso se ajusta a las tolerancias, es decir, si la media natural del proceso se encuentra centrada o no con relación al valor nominal del mismo.

$C_{pk} = C_p$	El proceso está centrado y en control.
$C_{pk} < C_p$	El proceso no está centrado, pero sí en control.
$C_{pk} > 1$	El proceso no está centrado ni en control. Puede ocasionar producto no conforme.

Cabe mencionar que el C_{pk} está definido numéricamente como el menor valor encontrado entre el C_{pu} y el C_{pl} , donde C_{pu} es la capacidad de proceso teniendo en cuenta únicamente la especificación superior del proceso y C_{pl} es

la capacidad de proceso teniendo en cuenta únicamente la especificación inferior del proceso. En ocasiones, cuando no está definido alguno de los dos límites de especificación, es conveniente utilizar Cpu o Cpl en vez de Cpk, según aplique.

3.10.2.3. Índice de capacidad general del proceso (Ppk)

El Ppk se utiliza para evaluar la capacidad general del proceso con base tanto en la ubicación como en la dispersión del proceso. La capacidad general indica el rendimiento real del proceso que se experimenta con el tiempo. Por lo general, los valores de Ppk más altos indican un proceso más capaz. Los valores de Ppk más bajos indican que el proceso puede necesitar mejoras. Es recomendable comparar el Ppk con un valor de referencia que sea el mínimo aceptable, como el 1,33 que se establece en la especificación.

Cuando un proceso está bajo control estadístico, el Ppk y el Cpk son aproximadamente iguales. La diferencia entre el Ppk y el Cpk representa la mejora en la capacidad del proceso que se podría esperar si se eliminaran los cambios rápidos y graduales del proceso.

$Cpk/Ppk \leq 1.33; Ppk > 1$	El proceso es capaz y también está en control.
$Cpk/Ppk \leq 1.33; Ppk < 1$	El proceso es capaz pero no está en control.
$Cpk/Ppk > 1.33; Ppk > 1$	El proceso no es capaz pero está en control.
$Cpk/Ppk > 1.33; Ppk < 1$	El proceso no es capaz ni está en control.

3.11. Plan de evaluación

A continuación se describen los aspectos más importantes que deben considerarse al proponer un plan de evaluación.

3.11.1. Redacción del plan maestro de validación (PMV)

El plan maestro de validación especifica y coordina todas las actividades de calificación/validación con el propósito de asegurar que la fabricación de los productos farmacéuticos se ejecute de acuerdo a los estándares de calidad requeridos por los organismos regulatorios.

El PMV se puede definir como un documento que describe de manera detallada los requerimientos aplicables a instalaciones, áreas, equipos, procesos de limpieza y desinfección, métodos analíticos, procesos de fabricación, sistemas computarizados, sistemas de apoyo crítico y monitoreo y seguimiento a corto y largo plazo. Como mínimo, deben incluirse los siguientes aspectos:

1. Introducción

- 1.1. Descripción del proyecto
- 1.2. ¿Qué es un plan maestro de validación?
- 1.3. Alcance del plan maestro de validación
- 1.4. Definición del término validación
- 1.5. Integrantes del comité de validaciones
- 1.6. Responsabilidades del comité de validaciones

2. Objetivos

- 2.1. General
- 2.2. Específicos

- 3. Conceptos de calificación / validación
 - 3.1. Fundamentos
 - 3.2. Ciclo de vida de la validación
 - 3.3. Elementos de calificación / validación
- 4. Descripción de las instalaciones
 - 4.1. Capacidad de líneas de producción
- 5. Descripción de las áreas
 - 5.1. Caracterización general
- 6. Descripción de los equipos
 - 6.1. Caracterización general
 - 6.2. Área de codificación / sobreimpresión
 - 6.3. Control de calidad
 - 6.4. Aseguramiento de la calidad (en proceso)
- 7. Descripción del sistema HVAC
 - 7.1. Caracterización general
 - 7.2. Control de calidad
 - 7.3. Aseguramiento de la calidad (en proceso)
- 8. Descripción de los sistemas de apoyo crítico
 - 8.1. Agua
 - 8.2. Vapor
 - 8.3. Aire comprimido
 - 8.4. Sistema HVAC
- 9. Protocolos y procedimientos requeridos en las áreas productivas
- 10. Resumen de programa de calibración
- 11. Resumen de programa de mantenimiento preventivo
- 12. Fases del proyecto
 - 12.1. Fase 1: diagnóstico
 - 12.2. Fase 2: planeación
 - 12.3. Fase 3: ejecución

- 12.4. Fase 4: control
- 12.5. Fase 5: consecución
- 13. Referencias bibliográficas
- 14. Pruebas funcionales
- 15. Criterios de aceptación
- 16. Anexos
 - 16.1. Esquemas estándar de calificación/validación
 - 16.2 Planos arquitectónicos
- 15. Cronograma de implementación

Por ser el plan maestro de validación un documento confidencial, no se adjunta en este trabajo de graduación.

3.11.2. Redacción del protocolo de calificación

Debe redactarse un protocolo para cada una de las fases de calificación del sistema: calificación de diseño, de instalación, de operación y de desempeño. Al igual que el plan maestro de validación, no es posible publicar dichos protocolos en este trabajo de graduación, por motivos de confidencialidad.

El punto más importante del protocolo de calificación es el establecimiento de un cronograma de muestreo. La primera fase de muestreo se desarrolló en julio de 2017 y la segunda en agosto del mismo año. En la siguiente sección se detalla el cronograma por el que se rigió el programa de muestreo del presente trabajo de graduación.

3.11.3. Programación del muestreo

Tabla III. Cronograma de julio 2017

Fase Primaria: Julio 2017		
Fecha	Agua de alimentación	Agua purificada
01-jul	-	-
02-jul	-	-
03-jul	x	x
04-jul	x	x
05-jul	x	x
06-jul	x	x
07-jul	x	x
08-jul	-	-
09-jul	-	-
10-jul	x	x
11-jul	x	x
12-jul	x	x
13-jul	x	x
14-jul	x	x
15-jul	-	-
16-jul	-	-
17-jul	x	x
18-jul	x	x
19-jul	x	x
20-jul	x	x
21-jul	x	x
22-jul	-	-
23-jul	-	-
24-jul	x	x
25-jul	x	x
26-jul	x	x
27-jul	x	x
28-jul	x	x
29-jul	-	-
30-jul	-	-
31-jul	x	x
Código:	x : sí	- : no

Fuente: elaboración propia.

Tabla IV. **Cronograma de agosto 2017**

Fase Primaria: Agosto 2017		
Fecha	Agua de alimentación	Agua purificada
01-ago	x	x
02-ago	x	x
03-ago	x	x
04-ago	x	x
05-ago	-	-
06-ago	-	-
07-ago	x	x
08-ago	x	x
09-ago	x	x
10-ago	x	x
11-ago	x	x
12-ago	-	-
13-ago	-	-
14-ago	x	x
15-ago	x	x
16-ago	x	x
17-ago	x	x
18-ago	x	x
19-ago	-	-
20-ago	-	-
21-ago	x	x
22-ago	x	x
23-ago	x	x
24-ago	x	x
25-ago	x	x
26-ago	-	-
27-ago	-	-
28-ago	-	-
29-ago	-	-
30-ago	-	-
31-ago	-	-
Código:	x : si	- : no

Fuente: elaboración propia.

3.11.4. Ejecución del muestreo

Como se indicó con anterioridad, se efectuaron dos etapas de muestreo, cada una de veinte días hábiles de duración y con una periodicidad de muestreo diaria, exceptuando fines de semana. Se recolectaron muestras de agua de alimentación en un punto a la entrada del sistema y muestras de agua purificada de grado farmacéutico PW-USP en seis distintos puntos de uso. Luego de la recolección, se trasladaron las muestras al Laboratorio de Control de Calidad, para los respectivos análisis de cloro residual libre, conductividad, dureza, pH y recuento aeróbico total. La información recabada se ordenó en tablas, como se visualiza en el apéndice C.

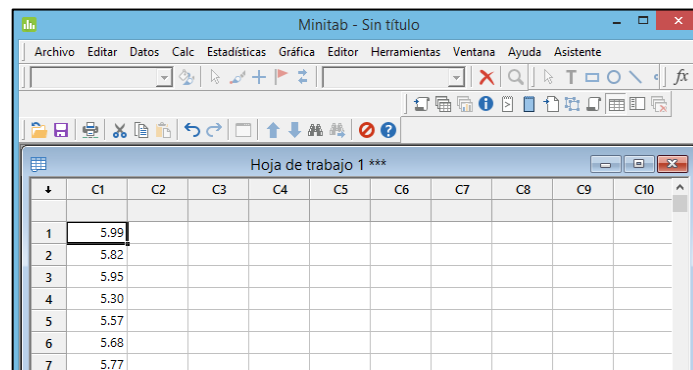
3.11.5. Análisis estadístico

Luego del ordenamiento de los resultados, se procedió a efectuar el análisis estadístico pertinente, empleando el software MiniTab®. A continuación se ejemplifica el procedimiento seguido, con base en los resultados de conductividad del agua de alimentación para julio de 2017.

3.11.5.1. Muestra de cálculo

- Lanzar el software MiniTab® y trasladar los datos a analizar.

Figura 1. Muestra de cálculo, paso 1



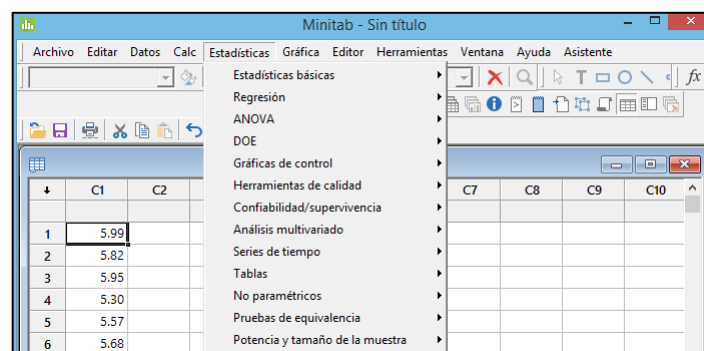
The screenshot shows the MiniTab software window titled "Minitab - Sin título". The menu bar includes Archivo, Editar, Datos, Calc, Estadísticas, Gráfica, Editor, Herramientas, Ventana, Ayuda, and Asistente. The toolbar contains various icons for file operations, editing, and analysis. The main window displays "Hoja de trabajo 1 ***" with a grid of columns C1 through C10 and rows 1 through 7. The data in the grid is as follows:

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
1	5.99									
2	5.82									
3	5.95									
4	5.30									
5	5.57									
6	5.68									
7	5.77									

Fuente: Elaboración propia, empleando MiniTab®

- En la barra de tareas dar *clic* en “Estadísticas”.

Figura 2. Muestra de cálculo, paso 2



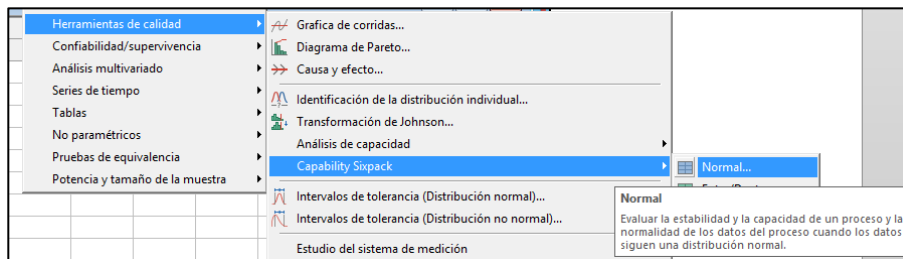
The screenshot shows the MiniTab software window with the "Estadísticas" menu open. The menu options are: Estadísticas básicas, Regresión, ANOVA, DOE, Gráficas de control, Herramientas de calidad, Confiabilidad/supervivencia, Análisis multivariado, Series de tiempo, Tablas, No paramétricos, Pruebas de equivalencia, and Potencia y tamaño de la muestra. The worksheet data is the same as in Figure 1.

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
1	5.99									
2	5.82									
3	5.95									
4	5.30									
5	5.57									
6	5.68									

Fuente: Elaboración propia, empleando MiniTab®

- Seleccionar “Herramientas de calidad” y luego “*Capability Sixpack*” para una distribución normal.

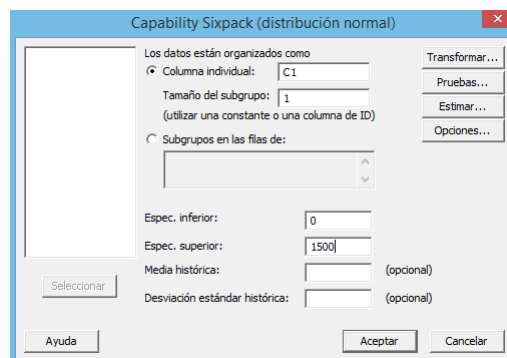
Figura 3. Muestra de cálculo, paso 3



Fuente: Elaboración propia, empleando MiniTab®

- En la ventana lanzada, ingresar los datos de tamaño de subgrupo y las especificaciones inferior y superior, o según aplique.

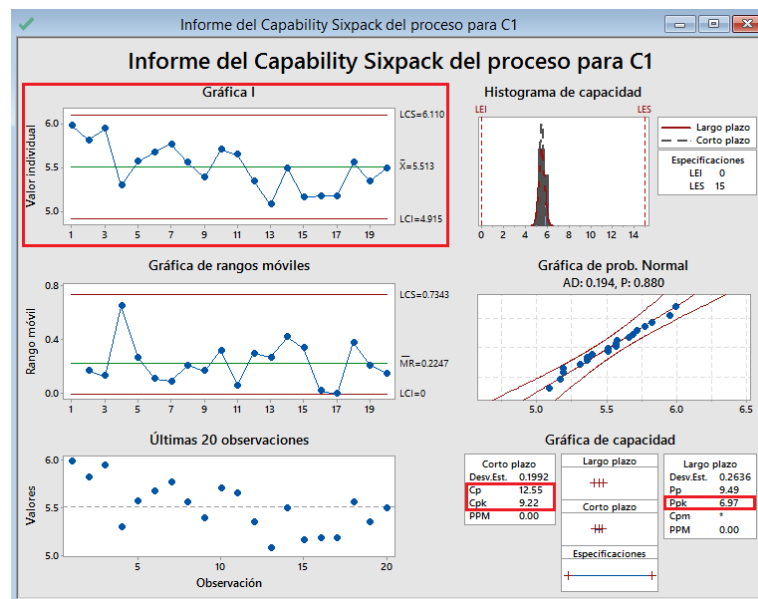
Figura 4. Muestra de cálculo, paso 4



Fuente: Elaboración propia, empleando MiniTab®

- Aparecerá una nueva ventana con los resultados del análisis de capacidad. Para el presente análisis solo se tomaron en cuenta los valores de Cp, Cpk y Ppk, el primer gráfico de control (Gráfica I) y el histograma de capacidad.

Figura 5. Muestra de cálculo, paso 5



Fuente: Elaboración propia, empleando MiniTab®

- Repetir los pasos anteriores, con todos los datos recabados, y proceder a la interpretación de los resultados.

3.11.6. Interpretación de resultados

Con base en los gráficos de control y los valores de Cp, Cpk y Ppk obtenidos en MiniTab, se procede a analizar los resultados obtenidos. Respecto a los gráficos de control, se determina si todos los valores puntuales obtenidos durante los muestreos se encuentran dentro de un rango de control.

Empleando el valor de Cp, se interpreta si el proceso tiene o no capacidad potencial. Con la proporción de los valores Cpk y Ppk, se determina si el proceso es capaz y si está en control.

3.11.7. Dictamen

A partir de la interpretación estadística realizada se evalúa la efectividad del sistema en cuestión. Para poder dar luz verde a la ejecución de una tercera fase, cuya duración es de un año con muestreos semanales, la capacidad y el control del proceso deben replicarse consistentemente, tanto en la fase de muestreo primaria como en la secundaria. En otras palabras, todos los resultados obtenidos para el agua purificada de grado farmacéutico PW-USP deben ser capaces y estar en control.

En caso de que en alguna de las fases no se obtengan los resultados esperados, deberá reiniciarse todo el proceso de calificación. De ser necesario, deberá implementarse un programa de acciones correctivas, a discreción de los departamentos involucrados, para maximizar la capacidad del proceso.

4. RESULTADOS

4.1. Gráficos de control

Tabla V. Resultados de gráficos de control para julio y agosto 2017

Variable	Punto de Muestreo	Fase primaria: Julio 2017			Fase secundaria: Agosto 2017		
		Si cumplen con especificación	No cumplen con especificación	Muestras fuera de rango de control (día)	Si cumplen con especificación	No cumplen con especificación	Muestras fuera de rango de control (día)
Cloro Residual Libre (ppm)	0	14	6	1, 2, 3, 10, 11, 18	15	5	1, 8, 13, 16, 17
	1 al 6	20 (120)			20 (120)		
Conductividad (µS/cm)	0	20			20		
	1	20		1, 20	20		16
	2	20		16	20		6
	3	20		1	20		
	4	20		1	20		11
	5	20		1, 20	20		10, 11
	6	20		1, 20	20		6
Dureza (ppm)	0	20			20		
	1 al 6	20			20		
pH	0	20			20		
	1	20		1, 20	20		16
	2	20		1, 20	20		6, 15
	3	20		1	20		6
	4	20		1, 20	20		11
	5	20		1, 20	20		10, 11
	6	20		1, 20	20		6
Recuento Aeróbico Total (UFC/mL)	0	20			20		
	1 al 6	20			20		

Fuente: Elaboración propia, con datos obtenidos del apéndice 1.

4.2. Capacidad del proceso

Tabla VI. Resultados de capacidad para julio 2017

Fase Primaria: Julio 2017										
Variable	Punto de Muestreo	N	Cp	Cpk	Ppk	Cpk / Ppk	Capaz, en control Cpk/Ppk ≤ 1.33 Ppk > 1	Capaz, no en control Cpk/Ppk ≤ 1.33 Ppk < 1	No capaz, en control Cpk/Ppk > 1.33 Ppk > 1	No capaz, no en control Cpk/Ppk > 1.33 Ppk < 1
Cloro Residual Libre (ppm)	0	20	0.32	0.10	0.06	1.67				20
	1 al 6	20 (120)	2.58	1.63	1.41	1.16	20 (120)			
Conductividad (µS/cm)	0	20	12.55	9.22	6.97	1.32	20			
	1	20	16.31	2.76	1.69	1.63			20	
	2	20	13.89	2.33	1.85	1.26	20			
	3	20	15.63	2.75	1.96	1.40			20	
	4	20	19.23	3.56	2.45	1.45			20	
	5	20	17.86	3.24	1.90	1.71			20	
	6	20	18.30	3.27	2.12	1.54			20	
Dureza (ppm)	0	20	17.64	7.09	5.78	1.23	20			
	1 al 6	20 (120)	n/a	n/a	n/a	n/a				
pH	0	20	0.59	0.28	0.24	1.17		20		
	1	20	7.94	5.64	3.60	1.57			20	
	2	20	9.92	7.03	3.95	1.78			20	
	3	20	8.93	6.28	4.39	1.43			20	
	4	20	8.61	6.08	3.96	1.54			20	
	5	20	9.79	6.91	3.95	1.75			20	
	6	20	9.04	6.42	3.97	1.62			20	
Recuento Aeróbico Total (UFC/mL)	0	20	6.87	0.77	0.65	1.18		20		
	1 al 6	20 (120)	n/a	n/a	n/a	n/a				

Fuente: Elaboración propia, con datos obtenidos del apéndice 3.

Tabla VII. Resultados de capacidad para agosto 2017

Fase Secundaria: Agosto 2017										
Variable	Punto de Muestreo	N	Cp	Cpk	Ppk	Cpk / Ppk	Capaz, en control Cpk/Ppk ≤ 1.33 Ppk > 1	Capaz, no en control Cpk/Ppk ≤ 1.33 Ppk < 1	No capaz, en control Cpk/Ppk > 1.33 Ppk > 1	No capaz, no en control Cpk/Ppk > 1.33 Ppk < 1
Cloro Residual Libre (ppm)	0	20	0.26	0.13	0.20	0.65		20		
	1 al 6	20 (120)	1.93	1.19	1.14	1.04	20 (120)			
Conductividad (µS/cm)	0	20	9.67	7.12	6.93	1.03	20			
	1	20	13.89	2.48	2.12	1.17	20			
	2	20	12.98	2.84	2.21	1.29	20			
	3	20	14.36	2.89	2.46	1.17	20			
	4	20	12.30	2.16	1.96	1.10	20			
	5	20	14.15	2.40	1.91	1.26	20			
	6	20	11.91	2.02	1.69	1.20	20			
Dureza (ppm)	0	20	15.04	6.05	5.62	1.08	20			
	1 al 6	20 (120)	n/a	n/a	n/a	n/a				
pH	0	20	0.54	0.26	0.24	1.08		20		
	1	20	6.61	4.69	3.97	1.18	20			
	2	20	6.87	4.85	3.95	1.23	20			
	3	20	6.94	4.87	4.40	1.11	20			
	4	20	6.87	4.83	4.39	1.10	20			
	5	20	7.00	4.97	3.95	1.26	20			
	6	20	5.90	4.20	3.60	1.17	20			
Recuento Aeróbico Total (UFC/mL)	0	20	9.40	0.98	0.76	1.29		20		
	1 al 6	20 (120)	n/a	n/a	n/a	n/a				

Fuente: Elaboración propia, con datos obtenidos del apéndice 3.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo principal de este trabajo de graduación fue proponer un plan de evaluación para la calificación de desempeño de un sistema de producción de agua purificada de grado farmacéutico PW-USP, en correspondencia con las especificaciones USP39-NF34 y NTG-29001, es decir, según la Farmacopea de los Estados Unidos y el Comité Guatemalteco de Normas, respectivamente, en una industria con varios años de presencia en el mercado farmacéutico, tanto nacional como centroamericano.

Con el fin de operar en correspondencia con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), existen diversos procedimientos obligatorios que deben llevarse a cabo, como lo son las calificaciones de instalaciones, equipos de producción y control de calidad, sistemas informáticos y sistemas críticos (tales como los sistemas de agua, aire y aire comprimido) y las validaciones de métodos analíticos, procesos de producción y procedimientos de limpieza, entre otros.

Cabe mencionar que la calificación exitosa del sistema en cuestión es uno de los pilares fundamentales del plan maestro de validación del laboratorio farmacéutico dentro del cual se desarrolló el estudio. Dicho plan se ejecuta con el fin de que la empresa mantenga la certificación del Informe 32 que le fue otorgada por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, en correspondencia con el Reglamento Técnico Centroamericano. En caso que dicha certificación sea revocada, el laboratorio podría ser obligado a dejar de operar, en el peor de los casos.

Es importante resaltar que el presente estudio es de carácter retrospectivo, ya que los resultados fueron proporcionados por la empresa en el mes de octubre de 2017, mientras que la información data de los meses de julio y agosto del mismo año. Principalmente, se buscó proponer un plan de evaluación, analizando al mismo tiempo el comportamiento previo del sistema de producción de agua purificada, con el afán de vaticinar los resultados potenciales de la calificación de desempeño real. Los resultados expuestos con anterioridad no fueron presentados de forma oficial al organismo regulador, que en este caso es el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Como se mencionó en la sección de Antecedentes, uno de los documentos más importantes consultados es el Anexo 2 del Informe 40 de la Organización Mundial de la Salud, denominado *Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS: agua para uso farmacéutico*. La versión más reciente (USP39-NF34) de la Farmacopea de los Estados Unidos también toma dicho informe como referencia principal; en este se explica que la calificación de un sistema de agua purificada consta de tres fases de muestreo: la primera y segunda fase con una duración de entre dos y seis semanas (a discreción de la empresa) muestreando diariamente, y la tercera fase de un año de duración, muestreando semanalmente. Con base en los resultados obtenidos durante la primera y segunda etapa, se dictamina la realización de la tercera etapa de evaluación.

Para efectos del presente estudio, se decidió procesar los datos recopilados durante dos etapas de muestreo llevadas a cabo en julio y agosto de 2017, cada una de veinte días hábiles de duración y con una periodicidad de muestreo diaria, exceptuando fines de semana. A partir de estos datos se realizó una interpretación estadística con el fin de evaluar la efectividad del

sistema en cuestión y así poder determinar si es posible la ejecución de una tercera fase, cuya duración es de un año, con muestreos semanales.

Como ya fue expuesto anteriormente, se cuantificaron distintos parámetros tanto del agua de alimentación como del agua purificada producida por el sistema. Dichos parámetros son: cloro residual libre, conductividad, dureza, pH y recuento aeróbico total. Según la normativa, las variables a cuantificarse son definidas según el plan maestro de validación. Obligatoriamente, además de las variables enunciadas con anterioridad, debe cuantificarse carbono orgánico total y sílice, pero esto no se efectuó porque en su momento el laboratorio no contaba con el equipo necesario para desarrollar las pruebas pertinentes. El análisis estadístico para las variables cuantificadas consistió en elaborar gráficos de control y calcular los índices de capacidad potencial (C_p), capacidad real (C_{pk}) y capacidad general (P_{pk}) en cada punto de muestreo establecido.

Profundizando en los resultados de los gráficos de control obtenidos en el presente estudio, es posible visualizar que el cloro residual libre para el agua de alimentación presenta la mayor variabilidad con respecto a la especificación NTG-29001. Se sabe que dicha variable debe oscilar entre 1,0 y 1,5 ppm. En la fase primaria de muestreo, llevada a cabo en julio de 2017, el cloro está fuera del rango de control con un valor repetitivo de 2,0 ppm en los días uno, dos, tres, diez, once y dieciocho, mientras que en la fase secundaria, ejecutada en agosto del mismo año, lo mismo ocurre los días uno, ocho, trece, dieciséis y diecisiete. Se tiene conocimiento que el agua de alimentación proviene de un pozo, y que a diario se vierten 100 mL de cloro comercial (hipoclorito de sodio) dentro del mismo, por lo que la variación se le adjudica a dicha acción.

En contraparte, el contenido de cloro residual libre en el agua purificada de grado farmacéutico PW-USP (denominada de ahora en adelante únicamente como agua purificada) se mantiene dentro del rango de control, y se apega consistentemente a la especificación USP39-NF34 de 0,2 a 1,5 ppm, en los seis puntos de muestreo. Es relevante indicar que, en realidad, el análisis de cloro solo se le realiza a la alícuota tomada del punto de muestreo en el Laboratorio de Control de Calidad, y se asume que el resultado es el mismo para los otros cinco puntos, con el fin de reducir el uso de los sobres de DPD empleados en la prueba del cloro residual libre. Es importante enfatizar que este es un error garrafal, y que al llevar a cabo la calificación de desempeño oficial, la cuantificación de todas las variables debe ser realizada en todos los puntos.

El análisis de conductividad sí se le efectuó a todas las muestras. El comportamiento de esta variable, tanto para el agua de alimentación como para el agua purificada, es aceptable, ya que siempre se cumplió con la especificación. En la fase primaria de muestreo la conductividad está fuera del rango de control para el agua purificada en los días uno, dieciséis y veinte, mientras que en la fase secundaria esto ocurre en los días seis, diez, once y dieciséis. A pesar de que esto ocurrió, los valores fuera de rango siempre estuvieron dentro de la especificación. Además, es factible indicar que la incertidumbre del conductímetro empleado, de un valor de 0,5 %, es la causante de la variación presente en los resultados de la conductividad.

Para la cuantificación de dureza se siguió la misma metodología que en el cloro residual libre, es decir que solo se realizó el análisis en un punto y el resultado se asumió igual para los demás puntos. Para el agua de alimentación los resultados obtenidos siempre estuvieron dentro de la especificación de 100 a 500 ppm, y no hubo ningún valor fuera del rango de control. Fue innecesario

construir un gráfico de control para la conductividad del agua purificada, ya que el resultado fue consistentemente 0 ppm en todos los puntos.

Respecto al pH, se observa que las mediciones siempre estuvieron dentro de los rangos de especificación de 7,7 a 8,7 y de 5,0 a 7,0 para el agua de alimentación y el agua purificada, respectivamente. En la primera fase, los días uno y veinte estuvieron fuera del rango de control, y en la segunda fase ocurrió lo mismo en los días seis, diez, once, quince y dieciséis. De igual manera, se sabe que la incertidumbre del potenciómetro fue la mayor fuente de variación en los resultados obtenidos. El valor de la incertidumbre de este instrumento también es de 0,5 %. Es probable que la variación también se deba a un mal manejo del instrumento, o a una mala calibración del mismo, al igual que con el conductímetro.

Para el análisis de recuento aeróbico total, se replicaron los resultados de las muestras del punto 1 en todos los demás puntos y se obtuvo un valor de 2 UFC/mL todos los días de ambas fases, para el agua purificada. Por tanto, no fue necesario elaborar los respectivos gráficos de control.

Es dudoso que los resultados para la dureza y el recuento aeróbico total siempre sean los mismos numéricamente, por lo que es probable que los análisis no se estén llevando a cabo de la forma adecuada. Se recomienda realizar auditorías aleatorias a los analistas encargados, para poder detectar si existe alguna mala práctica de laboratorio.

Haciendo hincapié en los resultados de capacidad potencial obtenidos en las fases primaria y secundaria, con base en los índices C_p calculados, es posible apreciar que el proceso tiene más capacidad potencial de lo que piden las especificaciones para todos los puntos de muestreo, a excepción del cloro

residual libre y el pH para el agua de alimentación. En otras palabras, esto significa que el proceso es altamente capaz de apegarse a las especificaciones, a corto plazo.

Ahora bien, al analizar los resultados obtenidos para la proporción entre el índice de capacidad real y el general (es decir, Cpk/Ppk), se visualiza que el proceso no operó de forma consistente y reproducible durante la fase primaria. Según los resultados expuestos en la tabla VI, se observa que el proceso fue mayormente incapaz, pero que sí estuvo controlado para la mayoría de variables en casi todos los puntos de muestreo. El cloro residual libre en el punto 0 es una excepción, ya que para dicha variable el proceso fue tanto incapaz como descontrolado; en contraparte, el proceso fue capaz y estuvo en control para el cloro residual libre en los otros seis puntos de muestreo, y lo mismo ocurrió para la conductividad en el punto 2 y la dureza en el punto 0. A su vez, los resultados de pH y de recuento aeróbico total en el punto 0 poseen capacidad, pero no se encuentran bajo control.

En la fase secundaria, como se expone en la tabla VII, se percibe a simple vista que los resultados de la proporción Cpk/Ppk mejoraron, ya que en todos los puntos el proceso fue capaz y estuvo en control, a excepción del cloro residual libre, el pH y el recuento aeróbico total en el punto 0, para los cuales el proceso fue capaz pero no estuvo bajo control; con base en lo dicho previamente, se percibe que el proceso sí operó de forma consistente y reproducible durante la fase secundaria.

Es relevante discutir que un factor trascendental en la calidad del agua de alimentación fue el clima. Según datos históricos del INSIVUMEH, durante el mes de julio de 2017 existieron copiosas lluvias; esto probablemente alteró la composición del manto acuífero del cual se extrajo el agua de alimentación,

dando como resultado una mayor variación en los resultados obtenidos, tanto para el agua de alimentación como para el agua purificada, durante la fase primaria. Por el contrario, durante el mes de agosto del mismo año tuvo lugar lo que se conoce como el fenómeno de canícula, es decir que se experimentaron bajas precipitaciones, lo que minimizó las alteraciones en el agua de pozo y, por ende, los resultados mejoraron notablemente. En resumidas cuentas, la variabilidad en el proceso se le atribuye tanto a la incertidumbre de los instrumentos de medición como a factores climáticos.

Teniendo en consideración lo explicado anteriormente, y si los resultados expuestos en el presente estudio fueran los de la calificación de desempeño oficial, se infiere que no sería posible dar luz verde a la ejecución de una tercera fase de muestreo de un año de duración y periodicidad semanal. Esto es debido a que, como se expone en la normativa, es trascendental que el proceso sea tan capaz como controlado, a lo largo de la primera y de la segunda fase de muestreo, sin ninguna excepción. En caso contrario, los muestreos deben reiniciarse cuantas veces sea necesario, hasta que se obtengan resultados favorables en ambas fases y se tenga evidencia documentada de que el sistema funciona de forma consistente y reproducible, cumpliendo con las especificaciones a través del tiempo.

CONCLUSIONES

1. Los parámetros fisicoquímicos cuantificados para el agua de alimentación sí cumplen con la especificación NTG-29001, tanto en la primera como en la segunda fase de muestreo, a excepción del cloro residual libre, el cual no cumple con dicha especificación en ninguna de las dos fases.
2. El parámetro microbiológico cuantificado para el agua de alimentación sí cumple con la especificación NTG-29001, tanto en la primera como en la segunda fase de muestreo.
3. Los parámetros fisicoquímicos cuantificados para el agua purificada de grado farmacéutico PW-USP sí cumplen con la especificación USP39-NF34, tanto en la primera como en la segunda fase de muestreo.
4. El parámetro microbiológico cuantificado para el agua purificada de grado farmacéutico PW-USP sí cumple con la especificación USP39-NF34, tanto en la primera como en la segunda fase de muestreo.
5. Para el agua purificada de grado farmacéutico PW-USP el proceso tuvo más capacidad potencial que la requerida por las especificaciones, tanto en la primera como en la segunda fase de muestreo.
6. Durante la primera fase de muestreo del agua purificada de grado farmacéutico PW-USP, el proceso fue mayormente incapaz y controlado.

7. Durante la segunda fase de muestreo del agua purificada de grado farmacéutico PW-USP, el proceso fue mayormente capaz y controlado.
8. La variabilidad en el proceso se le atribuye tanto a la incertidumbre de los instrumentos de medición como a factores climáticos.
9. Con base en los resultados obtenidos durante la primera y segunda fase de muestreo, no es posible proceder a la ejecución de una tercera fase de muestreo.

RECOMENDACIONES

1. Previo a realizar la calificación de desempeño oficial, invertir en equipos de cuantificación de carbono orgánico total y sílice.
2. Establecer programas de muestreo de carácter concurrente, abarcando tanto días hábiles como fines de semana, para un mejor control de resultados.
3. La cuantificación de todas las variables debe ser realizada en todos los puntos de muestreo establecidos. Los resultados no deben replicarse.
4. Realizar auditorías aleatorias a los analistas encargados, para poder detectar si existe alguna mala práctica de laboratorio.
5. Crear un programa de mantenimiento para el pozo del cual proviene el agua de alimentación, apegándose a las normativas vigentes.
6. Calibrar periódicamente los instrumentos de medición, tanto analógicos como digitales, según corresponda.

BIBLIOGRAFÍA

1. ÁVILA, Lesbia. *Validación de la calificación de desempeño de un sistema de tratamiento de agua, para una planta elaboradora de desinfectantes y detergentes líquidos*. Trabajo de graduación de Ingeniería Química, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ingeniería. 2008. 122 p.
2. Comisión Guatemalteca de Normas. *Norma Técnica Guatemalteca: COGUANOR NTG-29001*. 18 de octubre de 1985. [en línea] <http://www.ada2.org/sala-prensa/publicaciones/doc_view/28-coguanor-29001-99>. [Consulta: abril de 2017].
3. Comités Técnicos de Normalización. *Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA 11.03.42:07)*. [en línea] <http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/4558/RTCA11.03.42.07BPMMedicamentos_Final.pdf>. [Consulta: abril de 2017].
4. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. *Farmacopea de los Estados Unidos de América - Formulario Nacional USP39-NF34*. Rockville, Maryland: Pharmacopeial Convention. 2016.
5. ESTRADA, Ana Lucía. *Estudio técnico de validación del sistema de tratamiento de agua purificada grado farmacéutico, en un laboratorio farmacéutico*. Trabajo de graduación de Ingeniería

Química, Universidad Rafael Landívar, Facultad de Ingeniería.
2012. 119 p.

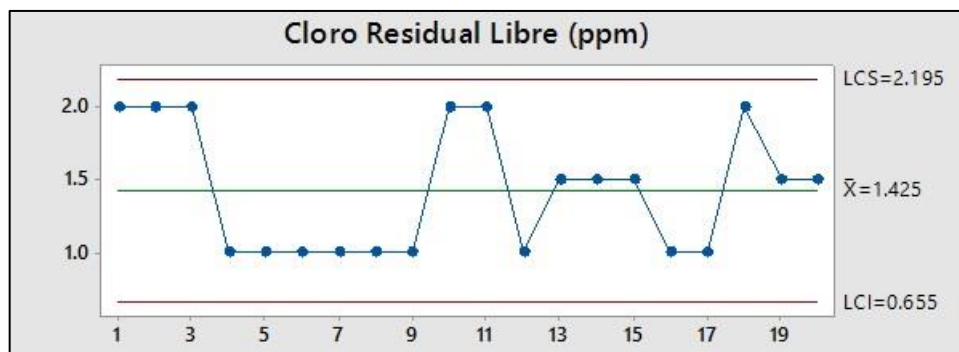
6. Organización Mundial de la Salud. *Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) - Segunda parte: Validación.* Agosto de 1998. [en línea]
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/64975/2/WHO_VSQ_97.02_spa.pdf>. [Consulta: abril de 2017].
7. World Health Organization. *WHO technical report series, No. 937. Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation.* 2006. [en línea]
<http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937-Annex4.pdf>. [Consulta: abril de 2017].

APÉNDICES

Apéndice 1. Gráficos de control

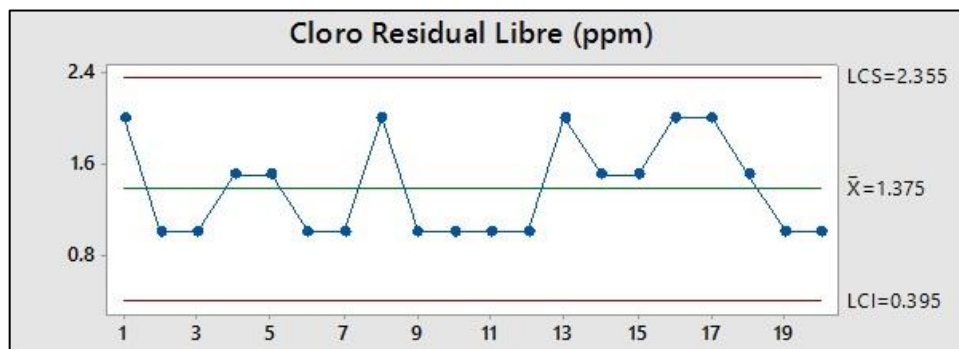
- Agua de alimentación
 - Cloro residual libre

Figura 1. Cloro residual libre en punto 0 para julio 2017



Fuente: elaboración propia.

Figura 2. Cloro residual libre en punto 0 para agosto 2017



Fuente: elaboración propia.

- Conductividad

Figura 3. **Conductividad en punto 0 para julio 2017**



Fuente: elaboración propia.

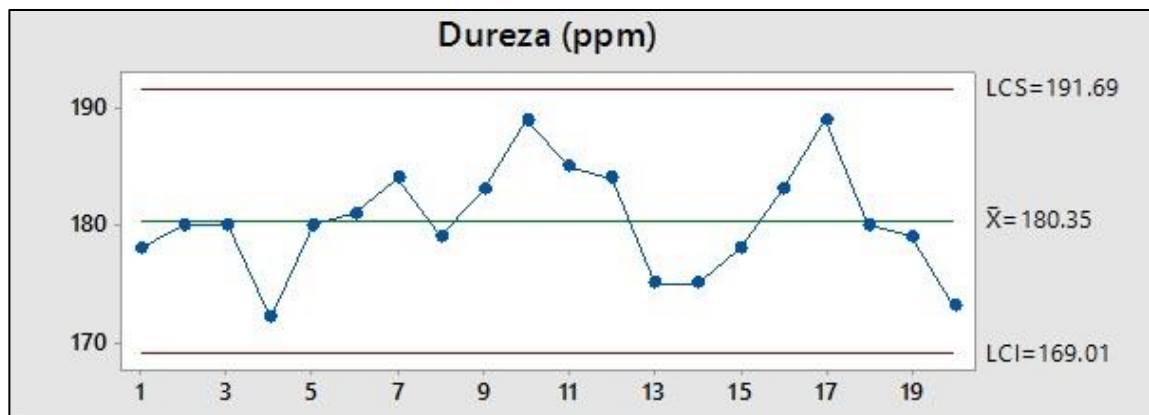
Figura 4. **Conductividad en punto 0 para agosto 2017**



Fuente: elaboración propia.

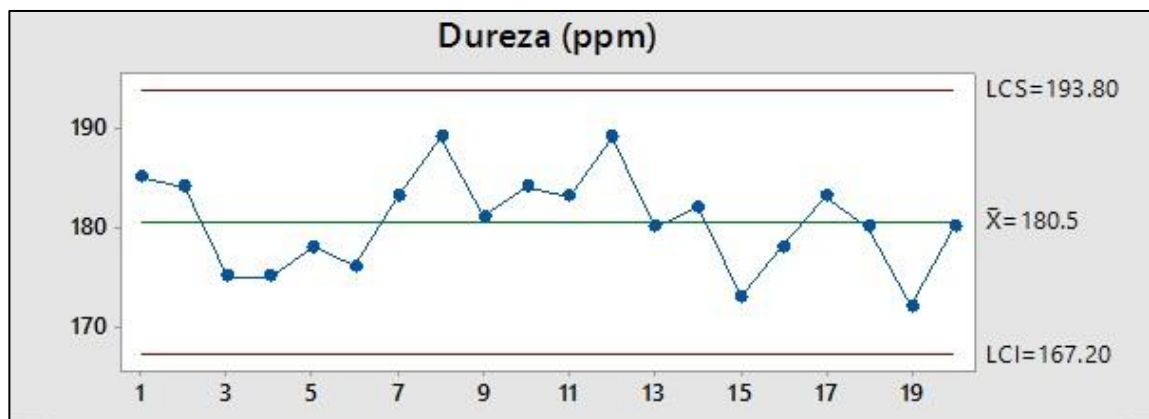
- Dureza

Figura 5. Dureza en punto 0 para julio 2017



Fuente: elaboración propia.

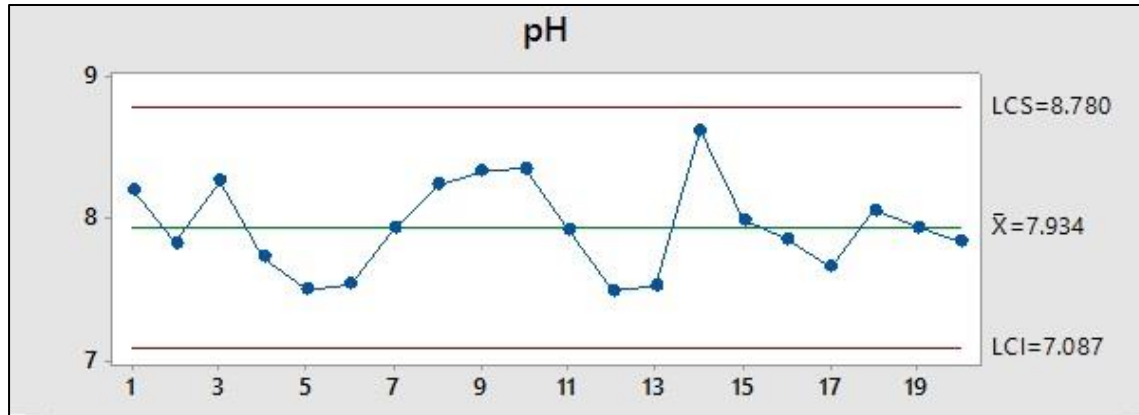
Figura 6. Dureza en punto 0 para agosto 2017



Fuente: elaboración propia.

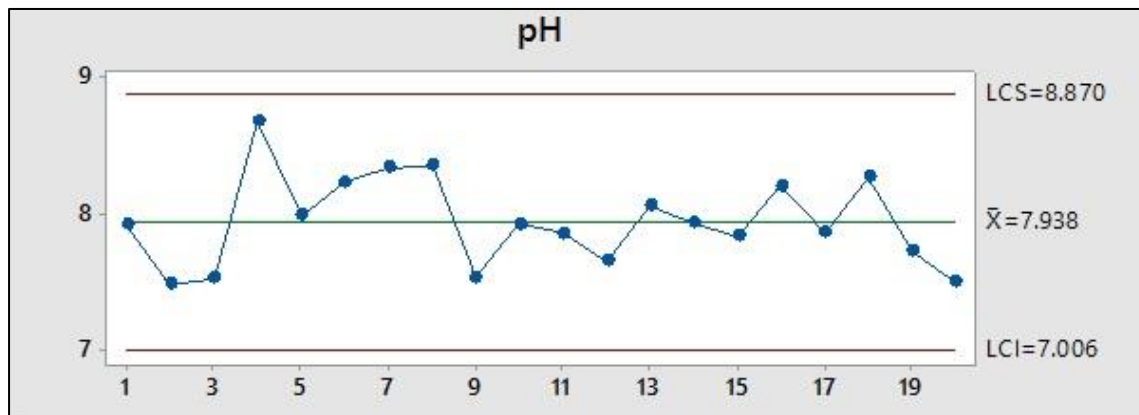
- Potencial de hidrógeno

Figura 7. pH en punto 0 para julio 2017



Fuente: elaboración propia.

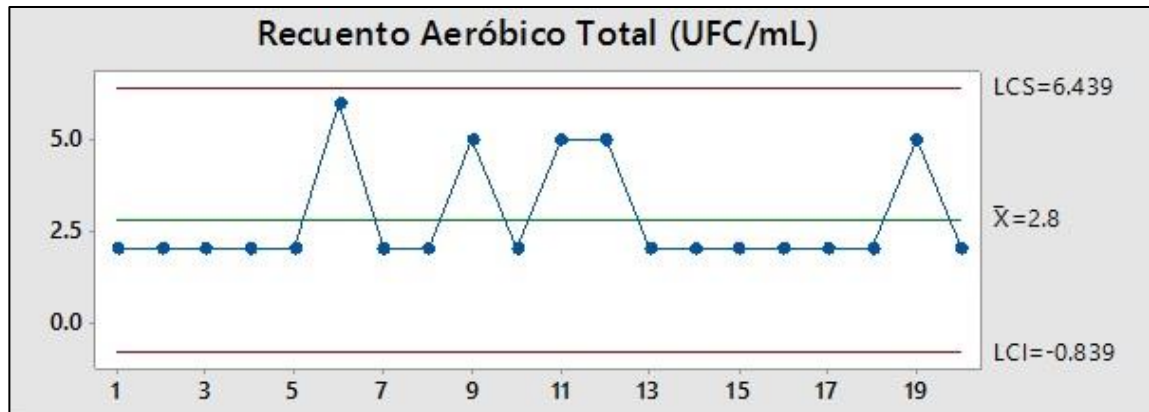
Figura 8. pH en punto 0 para agosto 2017



Fuente: elaboración propia.

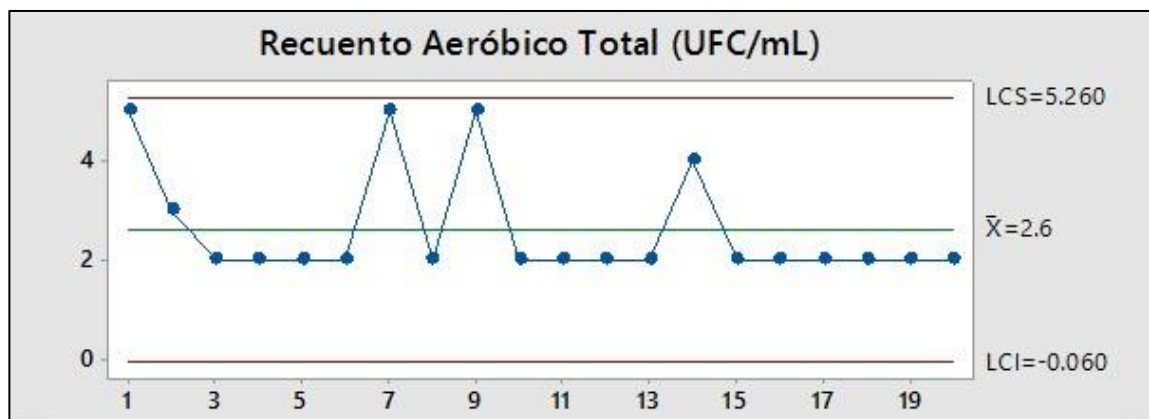
- Recuento aeróbico total

Figura 9. Recuento aeróbico total en punto 0 para julio 2017



Fuente: elaboración propia.

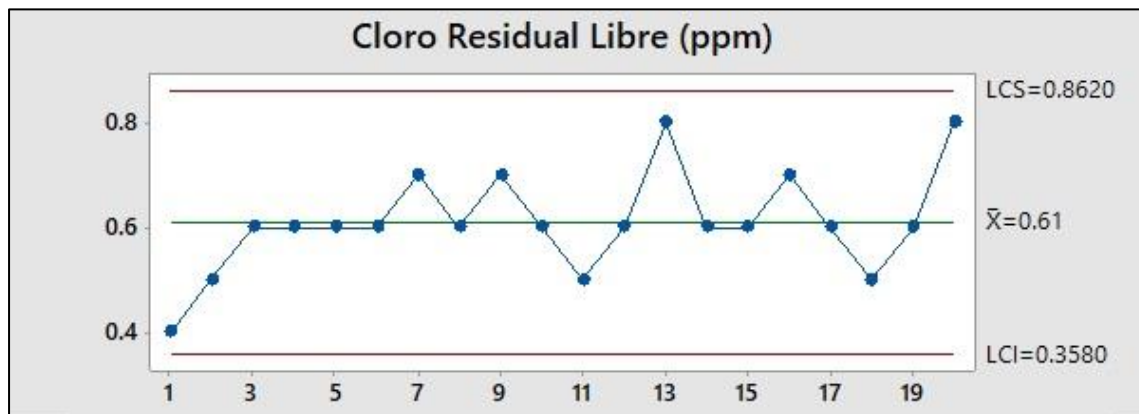
Figura 10. Recuento aeróbico total en punto 0 para agosto 2017



Fuente: elaboración propia.

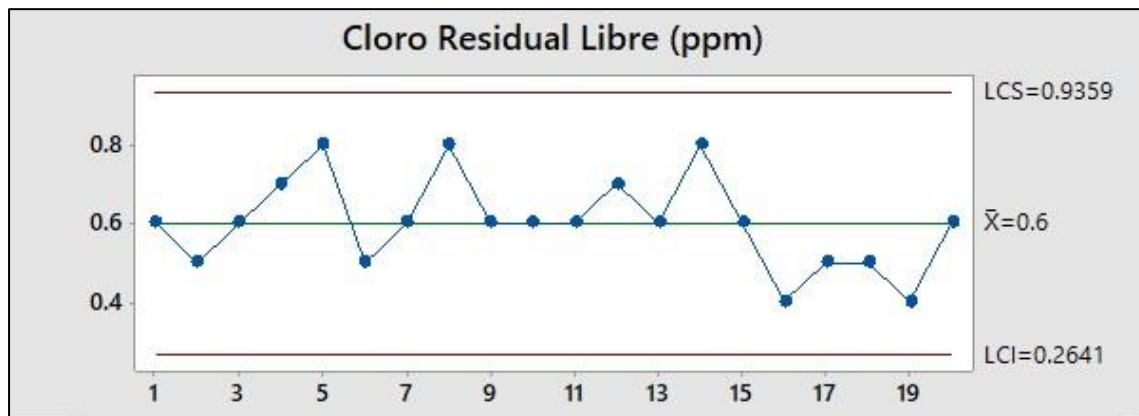
- Agua purificada de grado farmacéutico PW-USP
 - Cloro residual libre

Figura 11. **Cloro residual libre en puntos 1 al 6 para julio 2017**



Fuente: elaboración propia.

Figura 12. **Cloro residual libre en puntos 1 al 6 para agosto 2017**



Fuente: elaboración propia.

- Conductividad

Figura 13. **Conductividad en punto 1 para julio 2017**



Fuente: elaboración propia.

Figura 14. **Conductividad en punto 1 para agosto 2017**



Fuente: elaboración propia.

Figura 15. **Conductividad en punto 2 para julio 2017**



Fuente: elaboración propia.

Figura 16. **Conductividad en punto 2 para agosto 2017**



Fuente: elaboración propia.

Figura 17. **Conductividad en punto 3 para julio 2017**



Fuente: elaboración propia.

Figura 18. **Conductividad en punto 3 para agosto 2017**



Fuente: elaboración propia.

Figura 19. **Conductividad en punto 4 para julio 2017**



Fuente: elaboración propia.

Figura 20. **Conductividad en punto 4 para agosto 2017**



Fuente: elaboración propia.

Figura 21. **Conductividad en punto 5 para julio 2017**



Fuente: elaboración propia.

Figura 22. **Conductividad en punto 5 para agosto 2017**



Fuente: elaboración propia.

Figura 23. Conductividad en punto 6 para julio 2017



Fuente: elaboración propia.

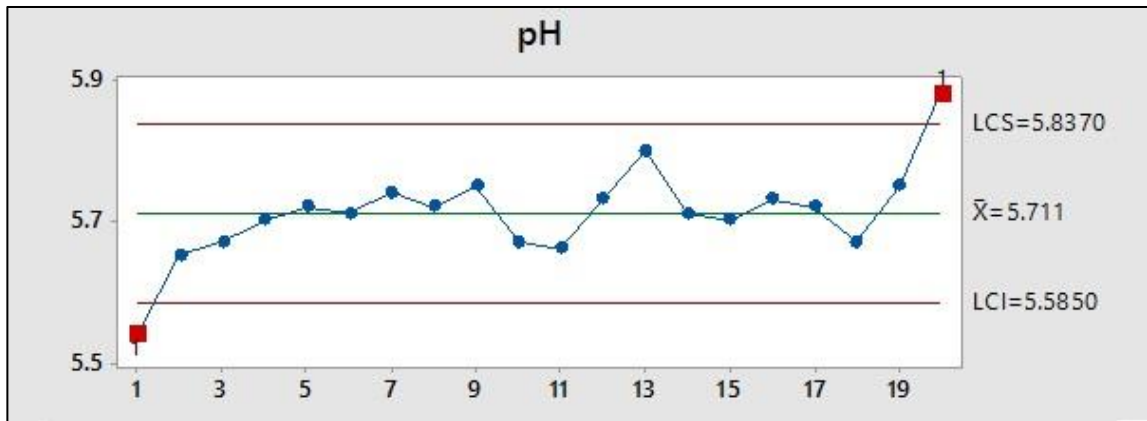
Figura 24. Conductividad en punto 6 para agosto 2017



Fuente: elaboración propia.

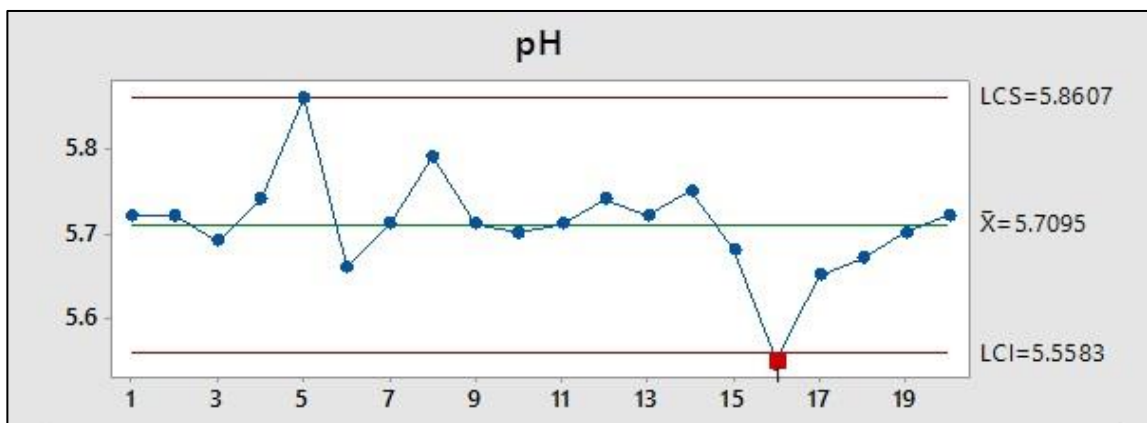
- Potencial de hidrógeno

Figura 25. pH en punto 1 para julio 2017



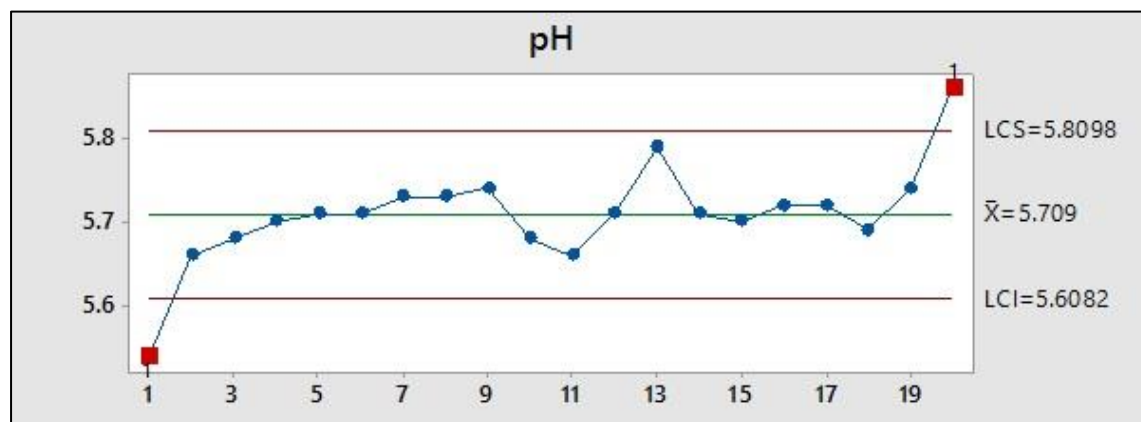
Fuente: elaboración propia.

Figura 26. pH en punto 1 para agosto 2017



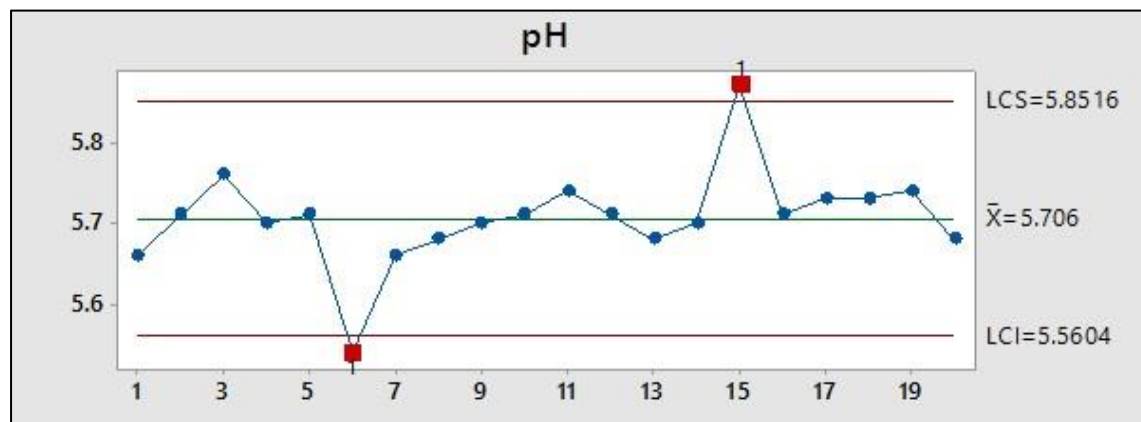
Fuente: elaboración propia.

Figura 27. pH en punto 2 para julio 2017



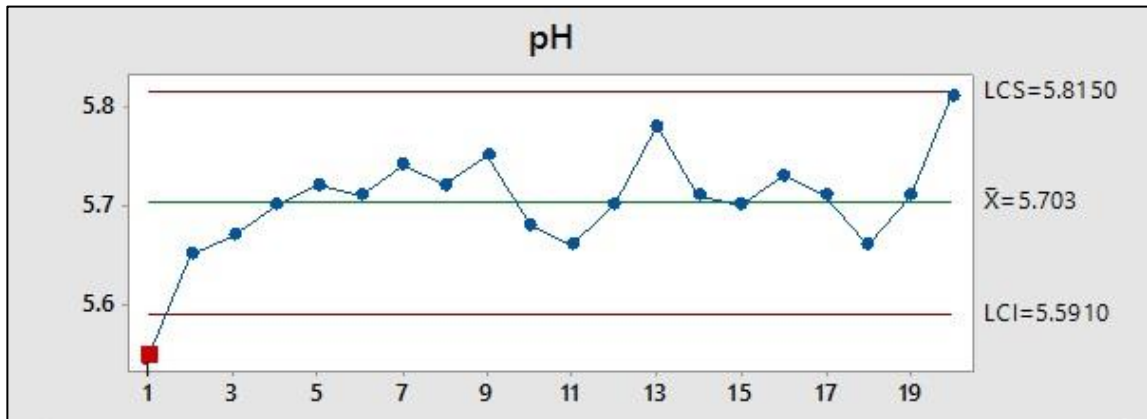
Fuente: elaboración propia.

Figura 28. pH en punto 2 para agosto 2017



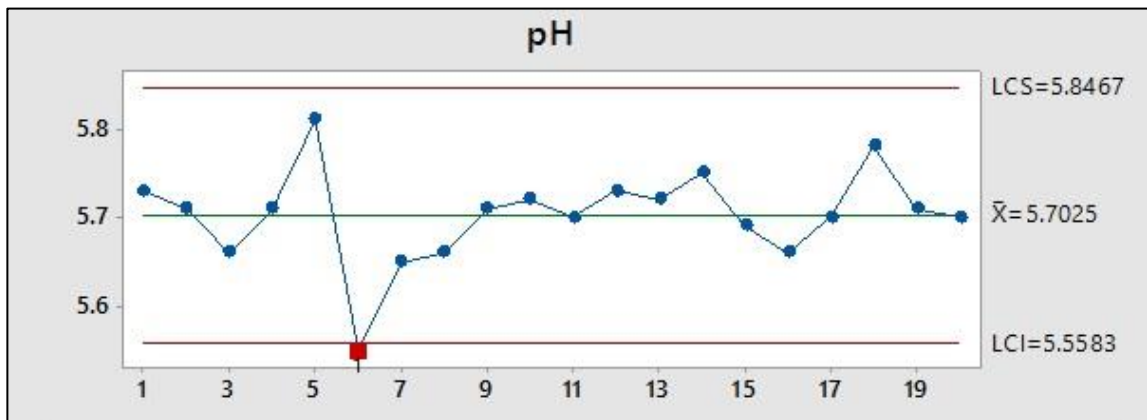
Fuente: elaboración propia.

Figura 29. pH en punto 3 para julio 2017



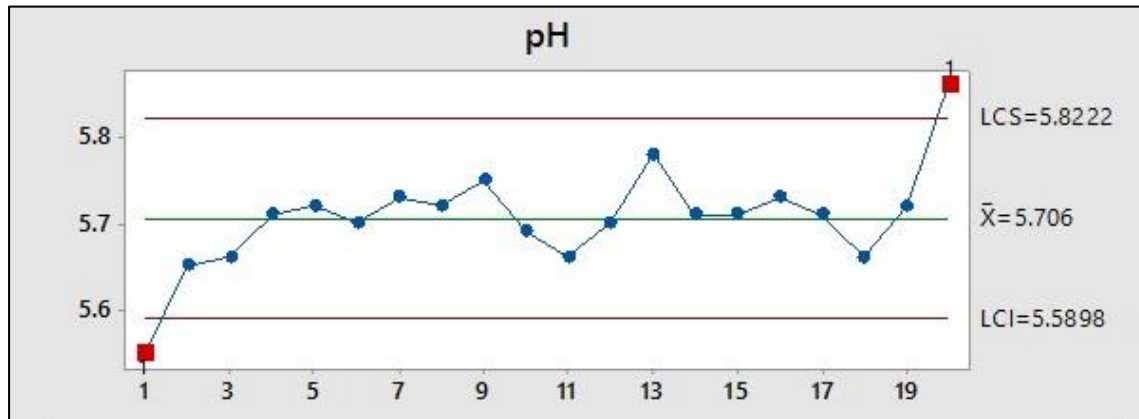
Fuente: elaboración propia.

Figura 30. pH en punto 3 para agosto 2017



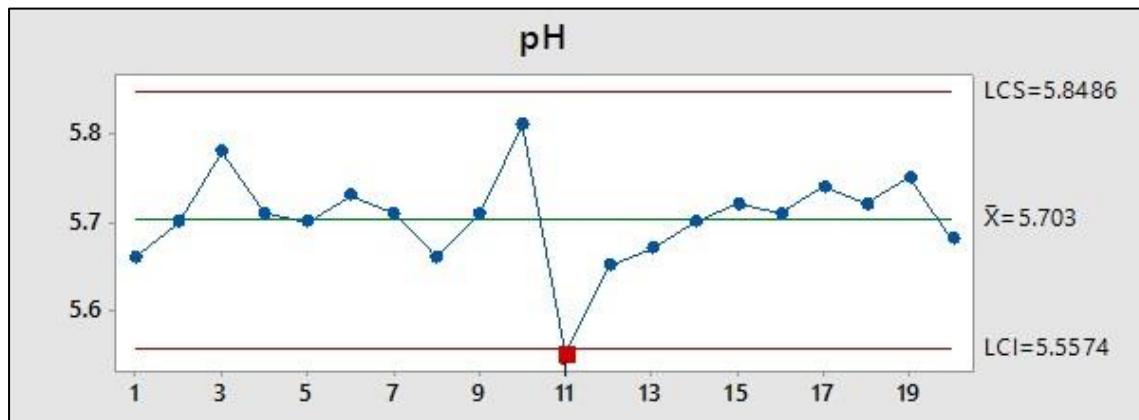
Fuente: elaboración propia.

Figura 31. pH en punto 4 para julio 2017



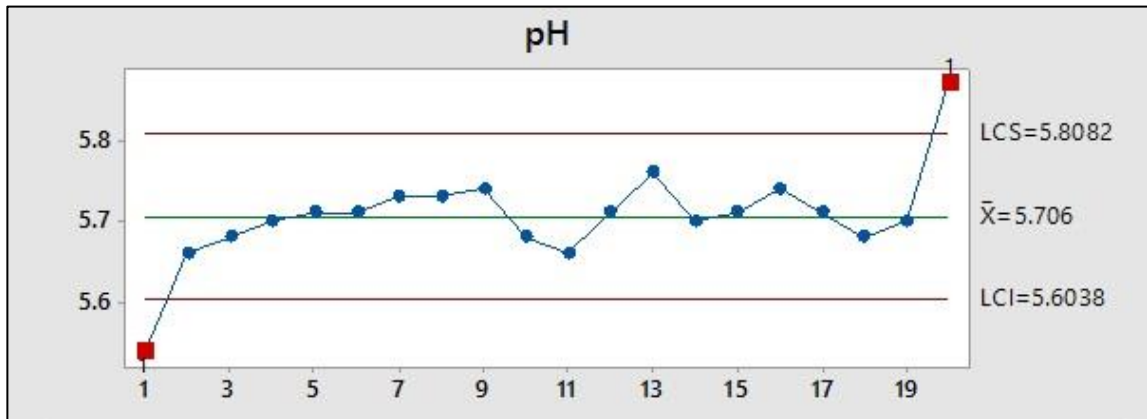
Fuente: elaboración propia.

Figura 32. pH en punto 4 para agosto 2017



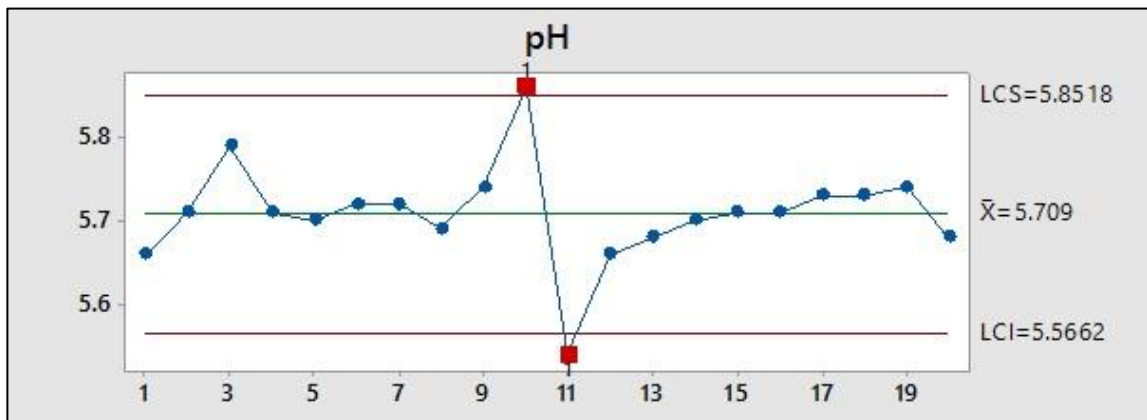
Fuente: elaboración propia.

Figura 33. pH en punto 5 para julio 2017



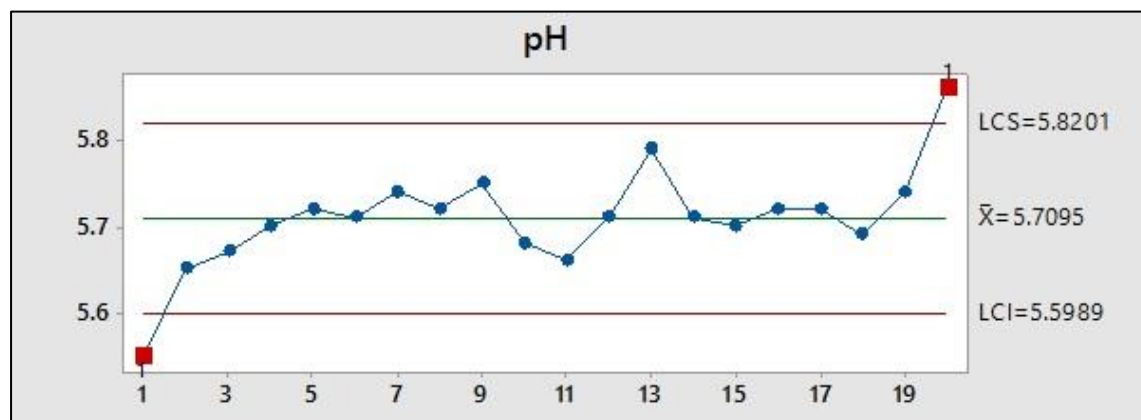
Fuente: elaboración propia.

Figura 34. pH en punto 5 para agosto 2017



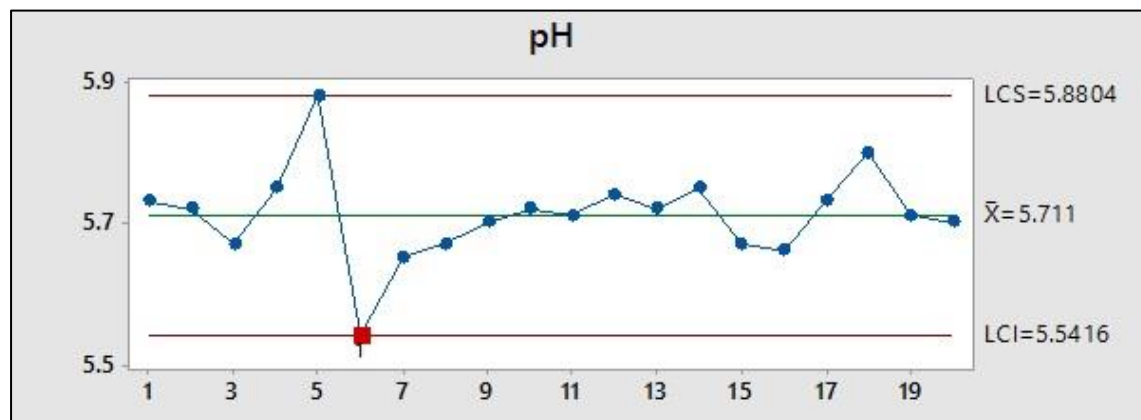
Fuente: elaboración propia.

Figura 35. pH en punto 6 para julio 2017



Fuente: elaboración propia.

Figura 36. pH en punto 6 para agosto 2017

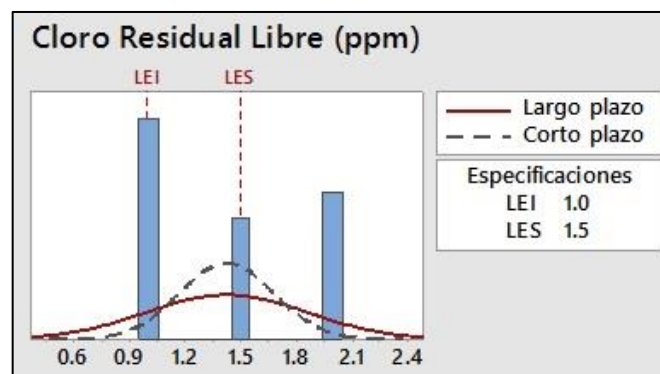


Fuente: elaboración propia.

Apéndice 2. Histogramas

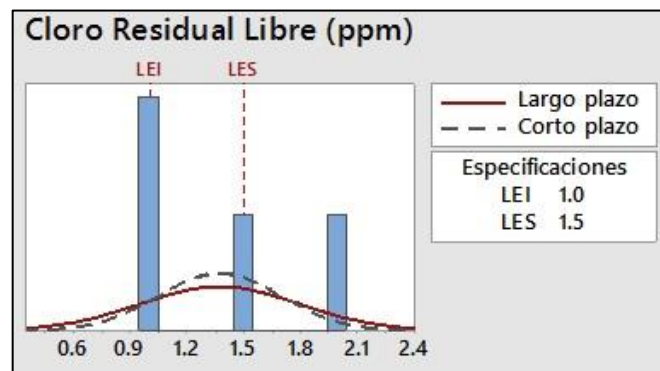
- Agua de alimentación
 - Cloro residual libre

Figura 37. **Cloro residual libre en punto 0 para julio 2017**



Fuente: elaboración propia.

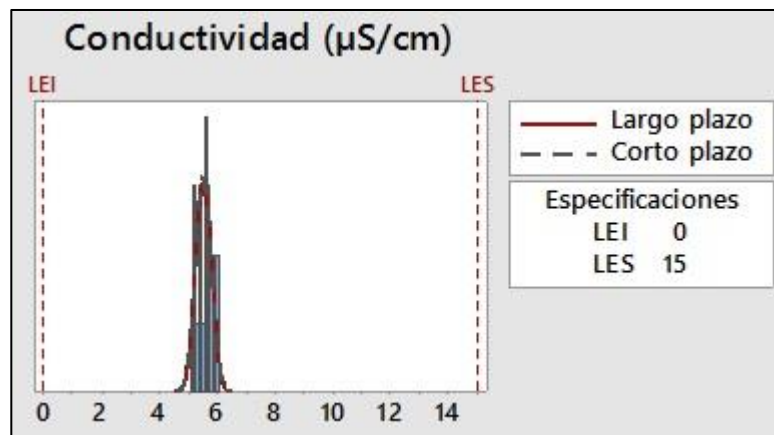
Figura 38. **Cloro residual libre en punto 0 para agosto 2017**



Fuente: elaboración propia.

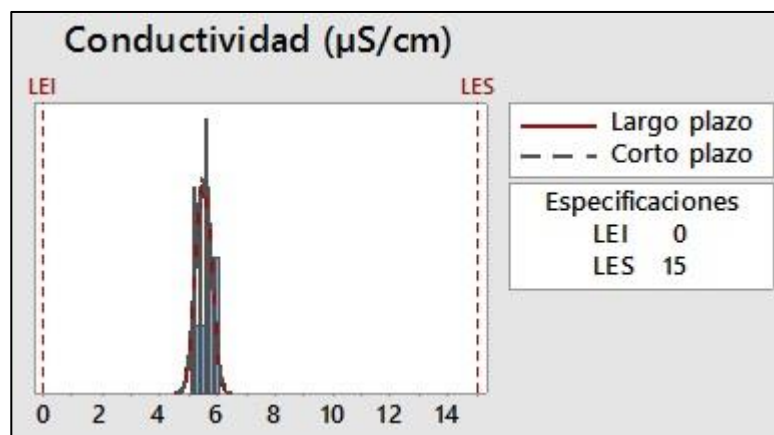
- Conductividad

Figura 39. **Conductividad en punto 0 para julio 2017**



Fuente: elaboración propia.

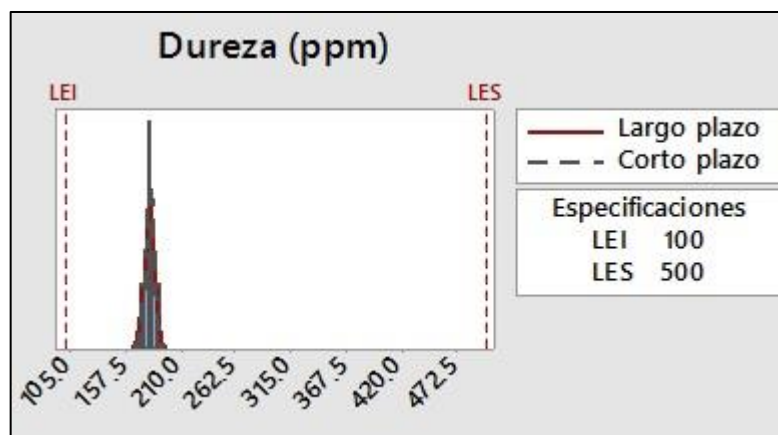
Figura 40. **Conductividad en punto 0 para agosto 2017**



Fuente: elaboración propia.

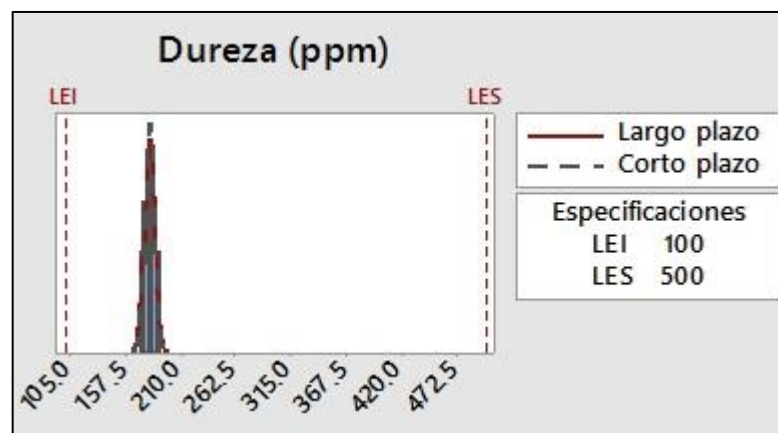
- Dureza

Figura 41. Dureza en punto 0 para julio 2017



Fuente: elaboración propia.

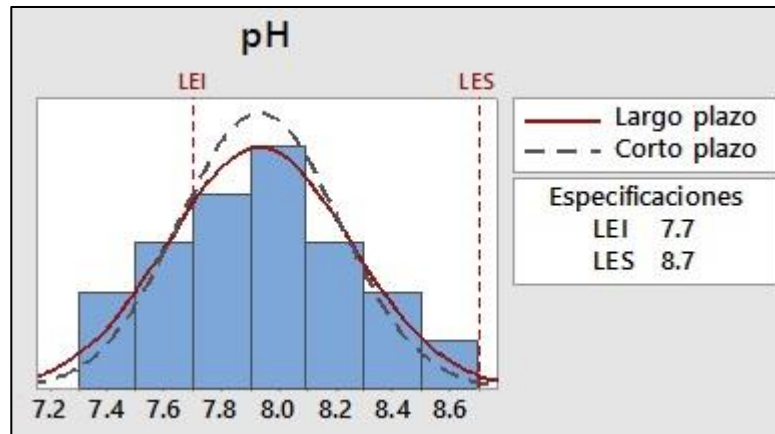
Figura 42. Dureza en punto 0 para agosto 2017



Fuente: elaboración propia.

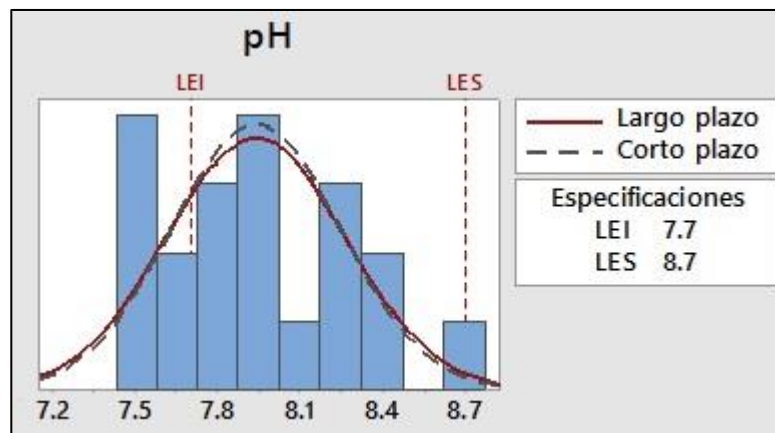
- Potencial de hidrógeno

Figura 43. pH en punto 0 para julio 2017



Fuente: elaboración propia.

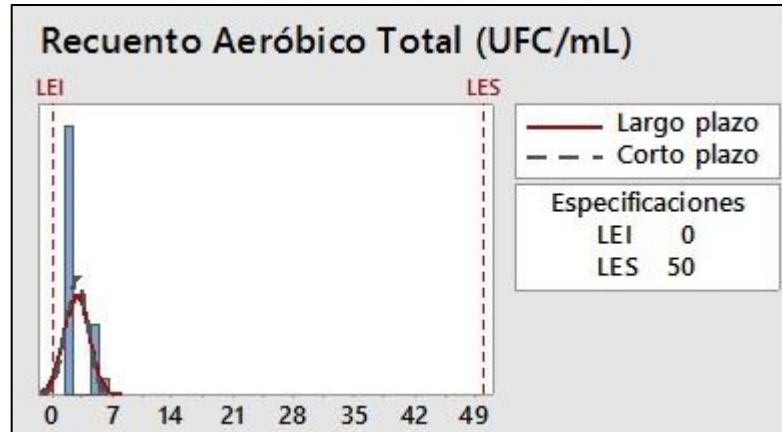
Figura 44. pH en punto 0 para agosto 2017



Fuente: elaboración propia.

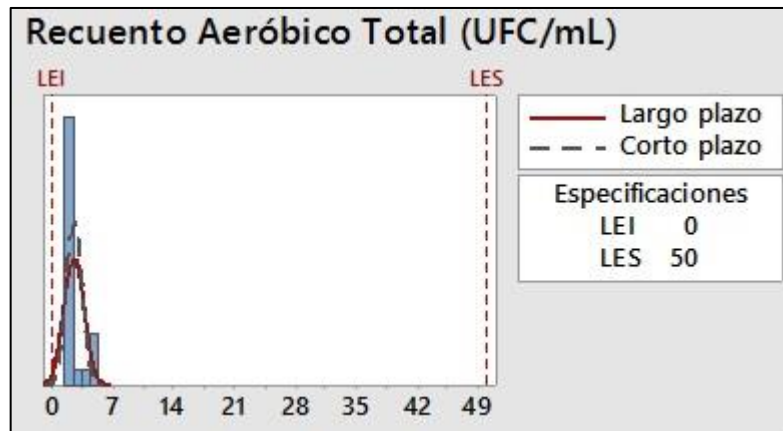
- Recuento aeróbico total

Figura 45. Recuento aeróbico total en punto 0 para julio 2017



Fuente: elaboración propia.

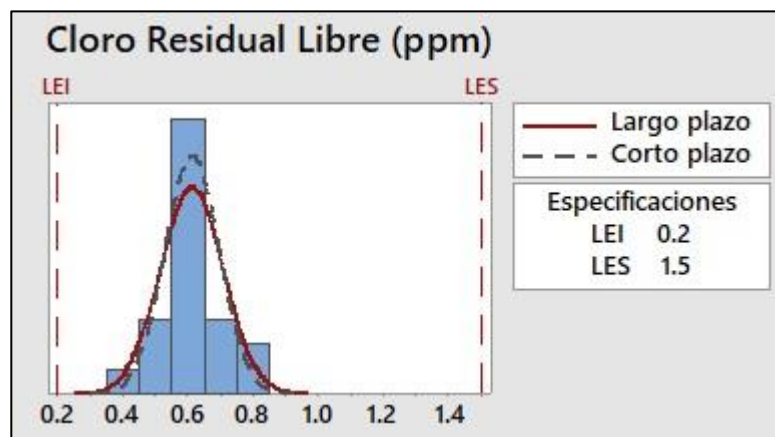
Figura 46. Recuento aeróbico total en punto 0 para agosto 2017



Fuente: elaboración propia.

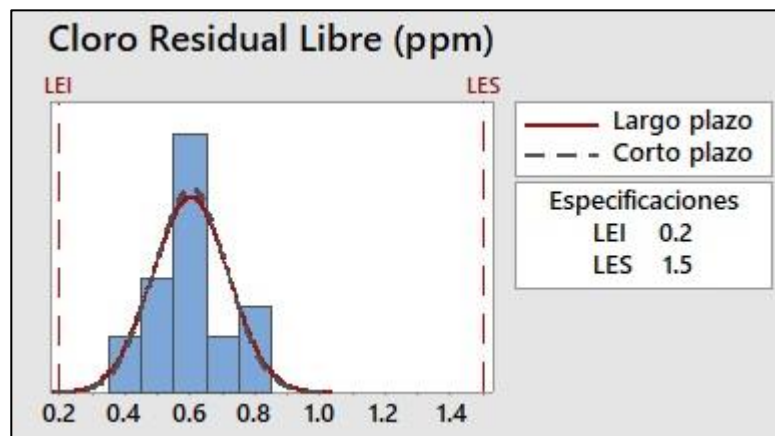
- Agua purificada de grado farmacéutico PW-USP
 - Cloro residual libre

Figura 47. **Cloro residual libre en puntos 1 al 6 para julio 2017**



Fuente: elaboración propia.

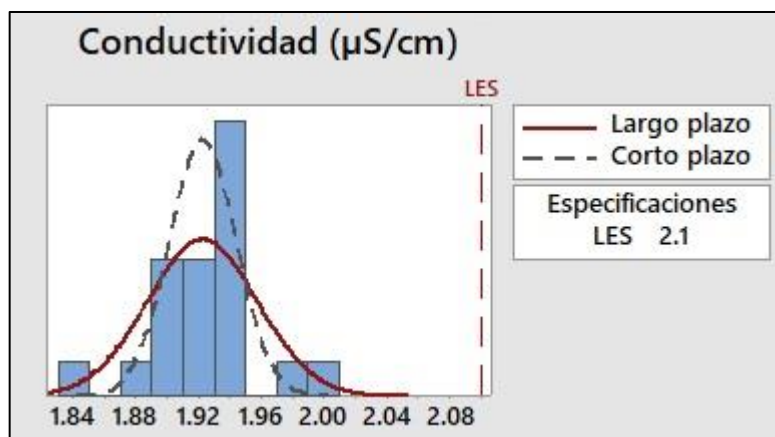
Figura 48. **Cloro residual libre en puntos 1 al 6 para agosto 2017**



Fuente: elaboración propia.

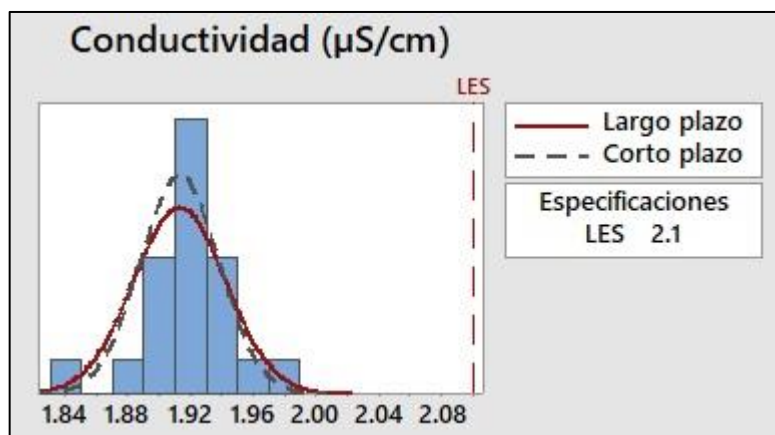
- Conductividad

Figura 49. **Conductividad en punto 1 para julio 2017**



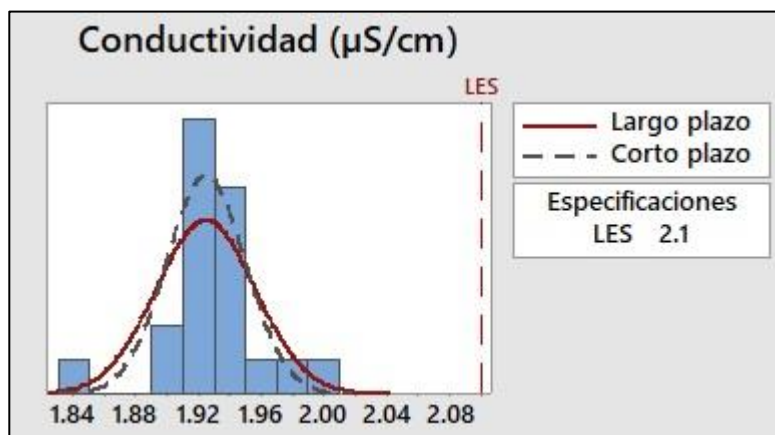
Fuente: elaboración propia.

Figura 50. **Conductividad en punto 1 para agosto 2017**



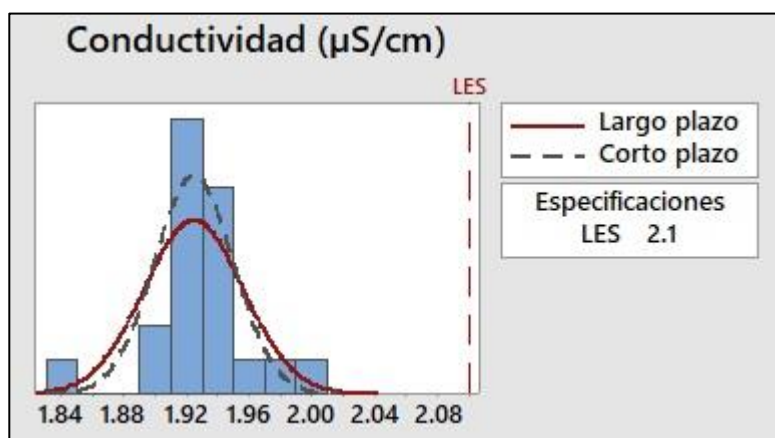
Fuente: elaboración propia.

Figura 51. **Conductividad en punto 2 para julio 2017**



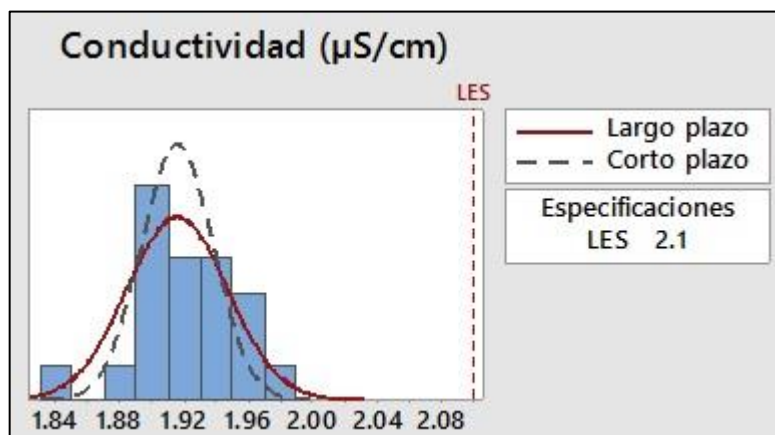
Fuente: elaboración propia.

Figura 52. **Conductividad en punto 2 para agosto 2017**



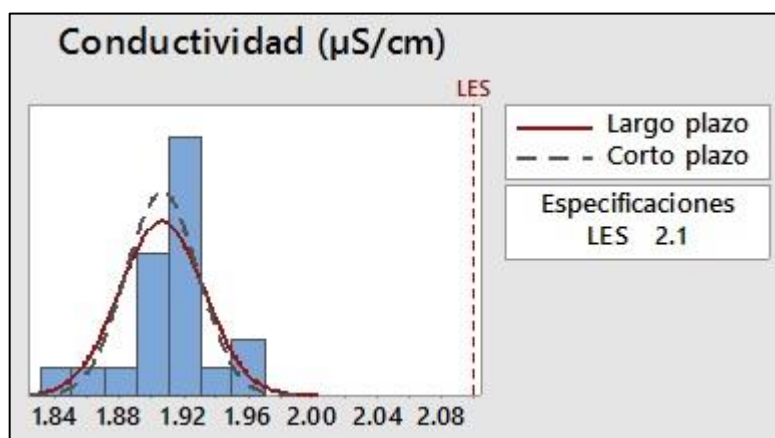
Fuente: elaboración propia.

Figura 53. **Conductividad en punto 3 para julio 2017**



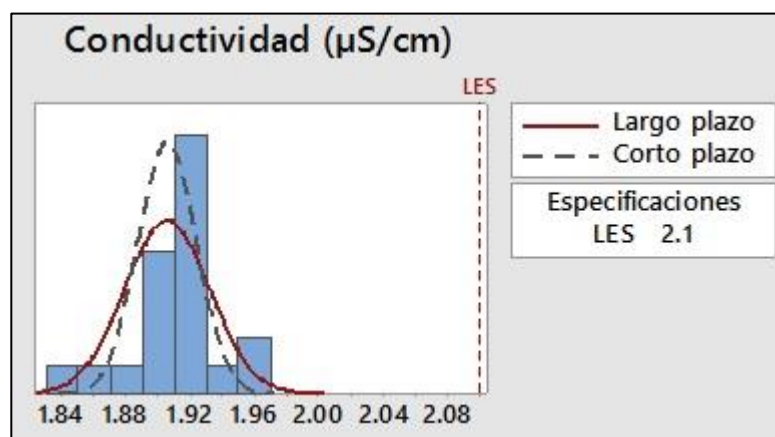
Fuente: elaboración propia.

Figura 54. **Conductividad en punto 3 para agosto 2017**



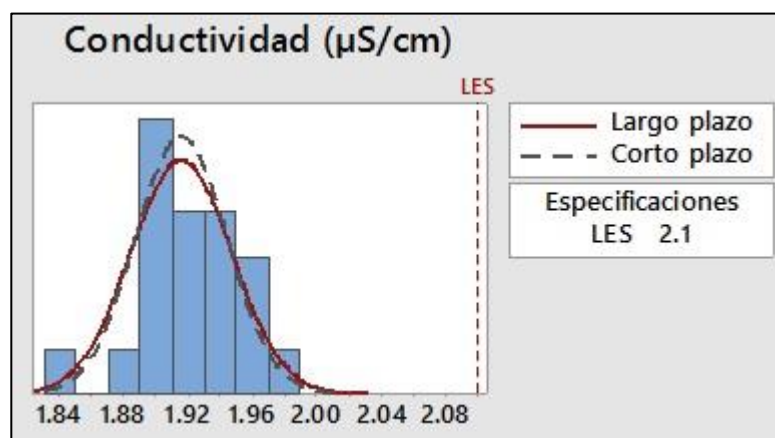
Fuente: elaboración propia.

Figura 55. **Conductividad en punto 4 para julio 2017**



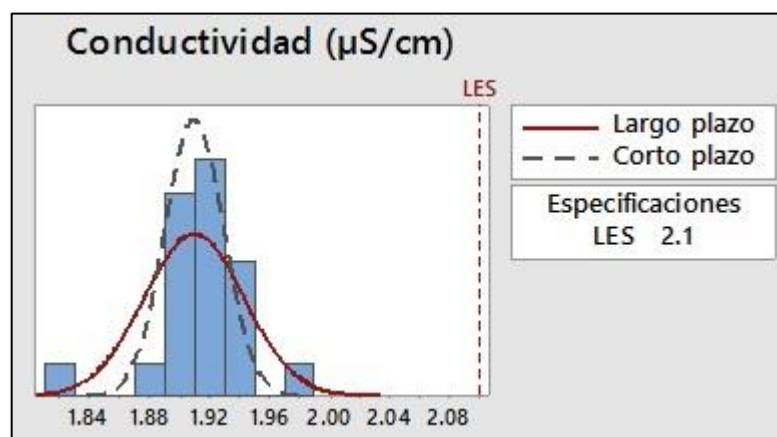
Fuente: elaboración propia.

Figura 56. **Conductividad en punto 4 para agosto 2017**



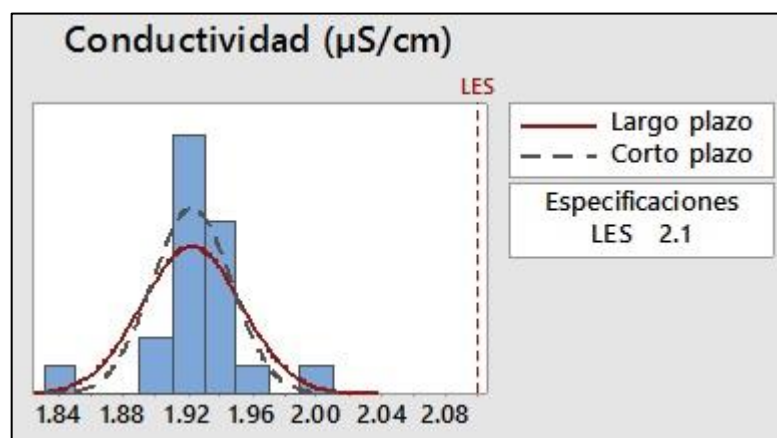
Fuente: elaboración propia.

Figura 57. **Conductividad en punto 5 para julio 2017**



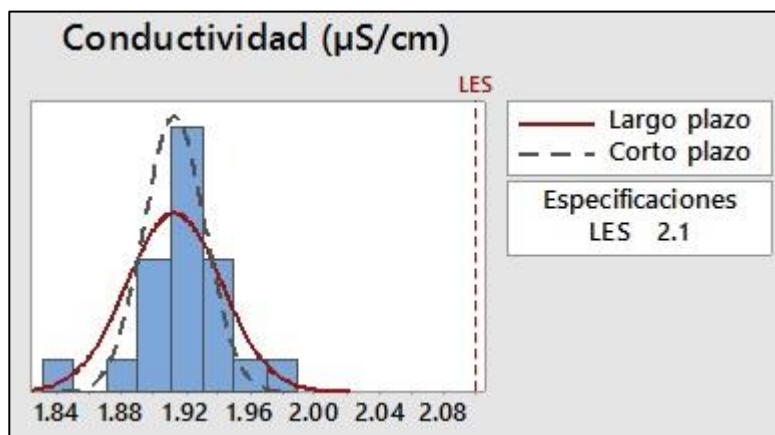
Fuente: elaboración propia.

Figura 58. **Conductividad en punto 5 para agosto 2017**



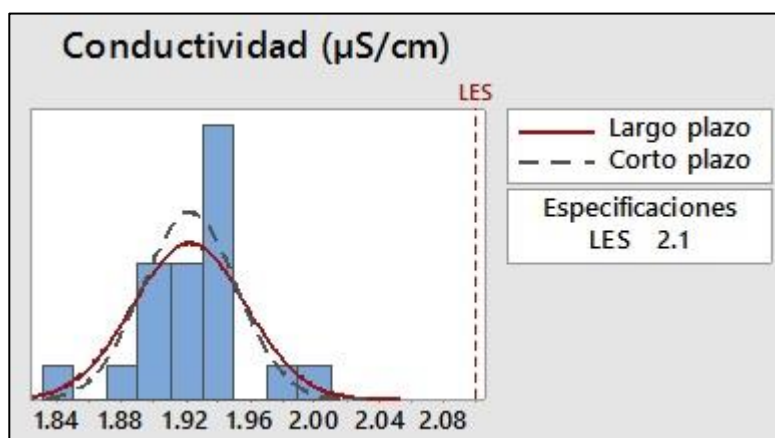
Fuente: elaboración propia.

Figura 59. **Conductividad en punto 6 para julio 2017**



Fuente: elaboración propia.

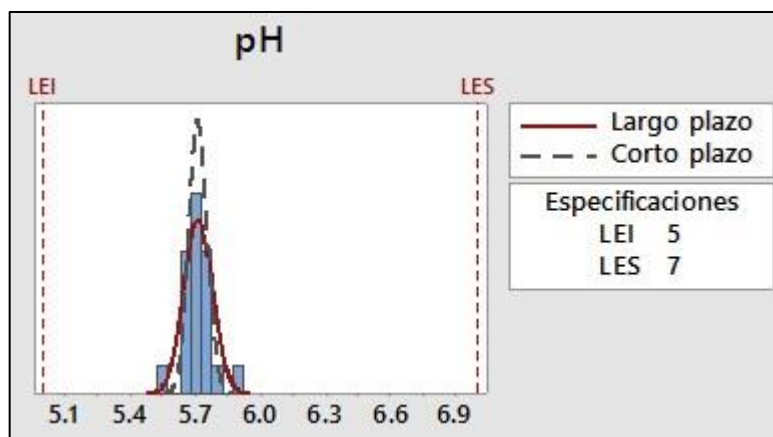
Figura 60. **Conductividad en punto 6 para agosto 2017**



Fuente: elaboración propia.

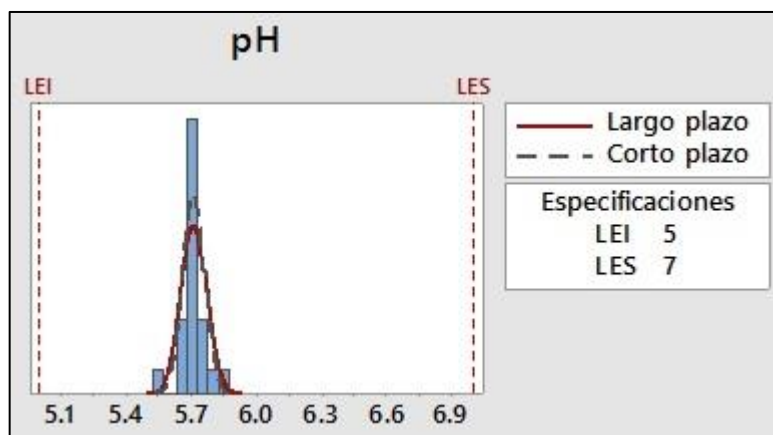
- Potencial de hidrógeno

Figura 61. pH en punto 1 para julio 2017



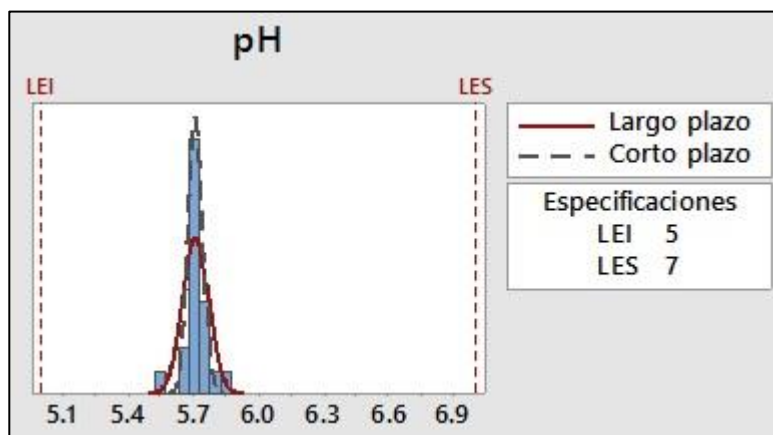
Fuente: elaboración propia.

Figura 62. pH en punto 1 para agosto 2017



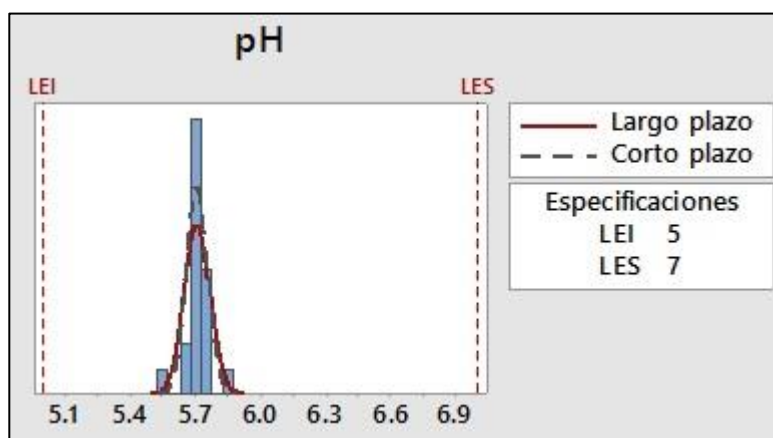
Fuente: elaboración propia.

Figura 63. pH en punto 2 para julio 2017



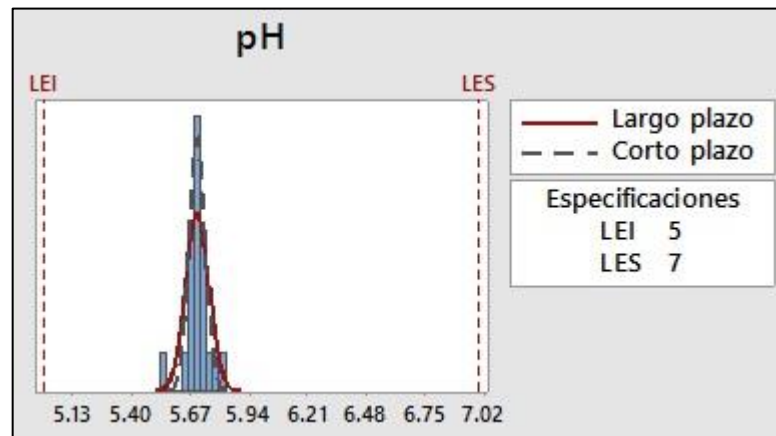
Fuente: elaboración propia.

Figura 64. pH en punto 2 para agosto 2017



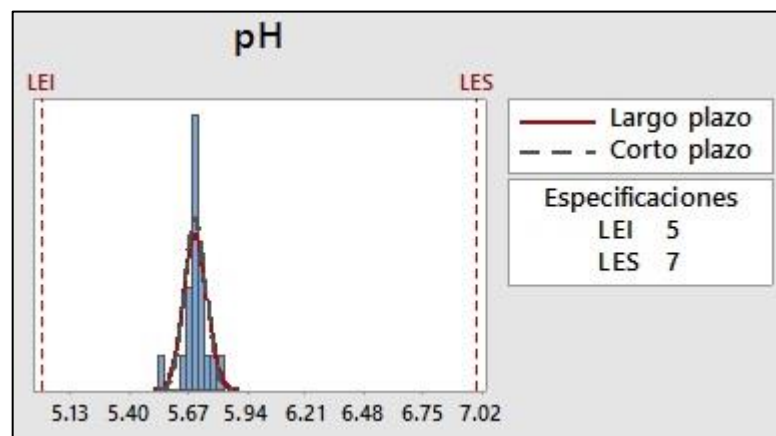
Fuente: elaboración propia.

Figura 65. pH en punto 3 para julio 2017



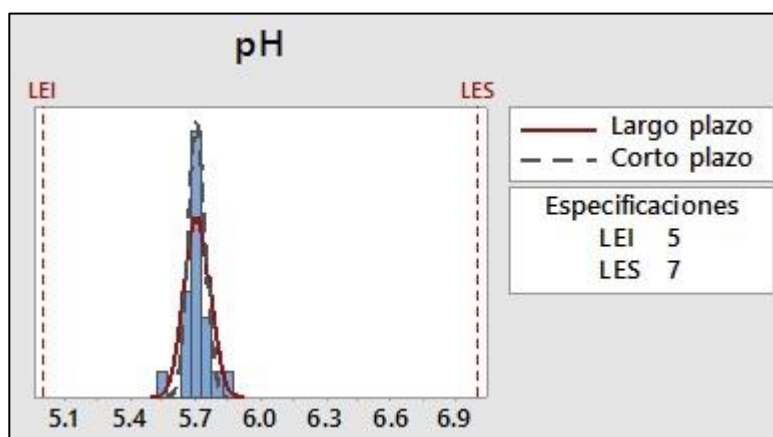
Fuente: elaboración propia.

Figura 66. pH en punto 3 para agosto 2017



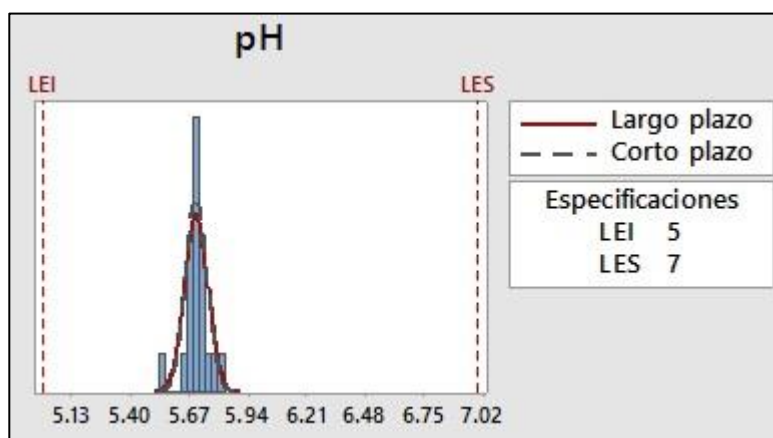
Fuente: elaboración propia.

Figura 67. pH en punto 4 para julio 2017



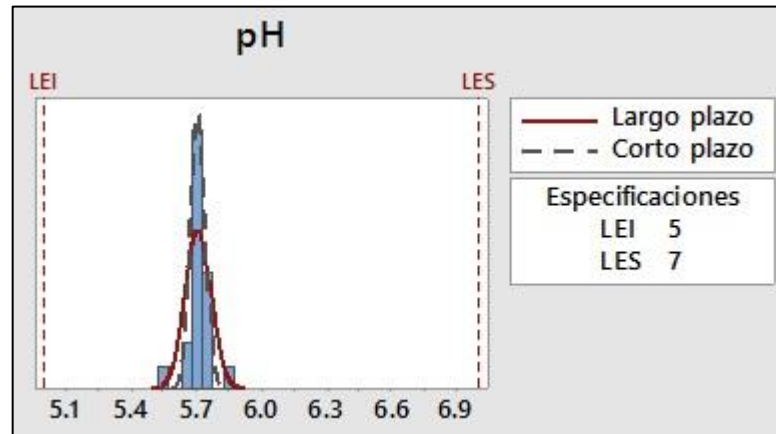
Fuente: elaboración propia.

Figura 68. pH en punto 4 para agosto 2017



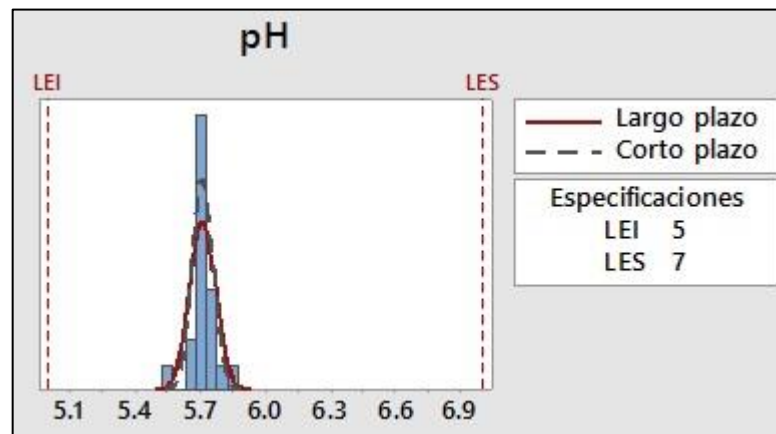
Fuente: elaboración propia.

Figura 69. pH en punto 5 para julio 2017



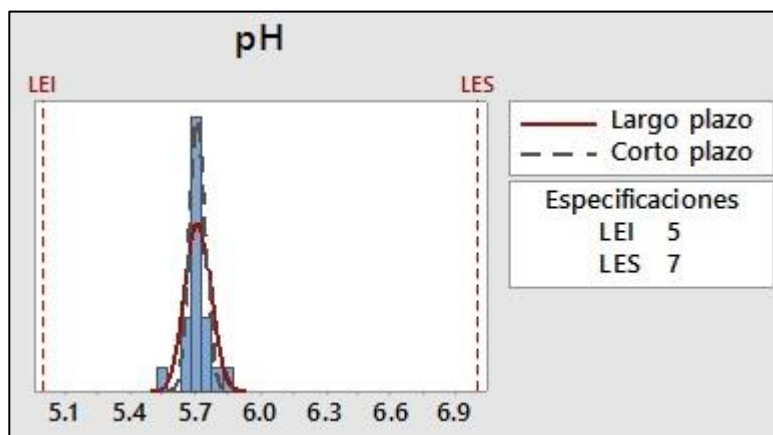
Fuente: elaboración propia.

Figura 70. pH en punto 5 para agosto 2017



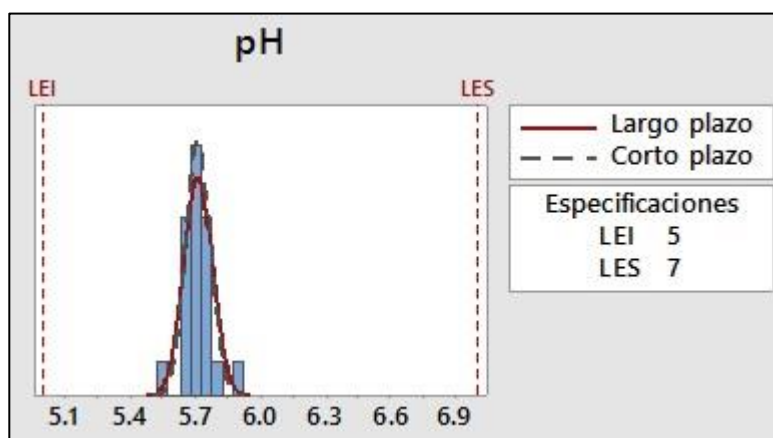
Fuente: elaboración propia.

Figura 71. pH en punto 6 para julio 2017



Fuente: elaboración propia.

Figura 72. pH en punto 6 para agosto 2017



Fuente: elaboración propia.

Apéndice 3. **Datos originales**

Tabla I. **Resultados en punto 0 para julio 2017**

Punto 0		Válvula de entrada al sistema - Agua de alimentación (NTG-29001)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (µS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		1.0 - 1.5	<1500	100 - 500	7.7 - 8.7	<500
1	03-jul	2.0	5.99	178	8.20	2
2	04-jul	2.0	5.82	180	7.82	2
3	05-jul	2.0	5.95	180	8.26	2
4	06-jul	1.0	5.30	172	7.72	2
5	07-jul	1.0	5.57	180	7.49	2
6	10-jul	1.0	5.68	181	7.53	6
7	11-jul	1.0	5.77	184	7.92	2
8	12-jul	1.0	5.56	179	8.23	2
9	13-jul	1.0	5.39	183	8.33	5
10	14-jul	2.0	5.71	189	8.35	2
11	17-jul	2.0	5.65	185	7.91	5
12	18-jul	1.0	5.35	184	7.48	5
13	19-jul	1.5	5.08	175	7.52	2
14	20-jul	1.5	5.50	175	8.62	2
15	21-jul	1.5	5.16	178	7.98	2
16	24-jul	1.0	5.18	183	7.85	2
17	25-jul	1.0	5.18	189	7.65	2
18	26-jul	2.0	5.56	180	8.05	2
19	27-jul	1.5	5.35	179	7.93	5
20	28-jul	1.5	5.50	173	7.83	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla II. Resultados en punto 0 para agosto 2017

Punto 0		Válvula de entrada al sistema - Agua de alimentación (NTG-29001)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (μS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		1.0 - 1.5	<1500	100 - 500	7.7 - 8.7	<500
1	31-jul	2.0	5.65	185	7.91	5
2	01-ago	1.0	5.35	184	7.48	3
3	02-ago	1.0	5.08	175	7.52	2
4	03-ago	1.5	5.60	175	8.67	2
5	04-ago	1.5	5.16	178	7.98	2
6	07-ago	1.0	5.56	176	8.23	2
7	08-ago	1.0	5.39	183	8.33	5
8	09-ago	2.0	5.71	189	8.35	2
9	10-ago	1.0	5.68	181	7.53	5
10	11-ago	1.0	5.77	184	7.92	2
11	14-ago	1.0	5.18	183	7.85	2
12	15-ago	1.0	5.18	189	7.65	2
13	16-ago	2.0	5.56	180	8.05	2
14	17-ago	1.5	5.35	182	7.93	4
15	18-ago	1.5	5.50	173	7.83	2
16	21-ago	2.0	5.99	178	8.20	2
17	22-ago	2.0	5.84	183	7.86	2
18	23-ago	1.5	5.95	180	8.26	2
19	24-ago	1.0	5.30	172	7.72	2
20	25-ago	1.0	5.57	180	7.49	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla III. Resultados en punto 1 para julio 2017

Punto 1		Lavado en área de líquidos - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (µS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		0.2 - 1.5	< 2.1	0 - 4	5.0 - 7.0	< 100
1	03-jul	0.4	1.83	0	5.54	2
2	04-jul	0.5	1.88	0	5.65	2
3	05-jul	0.6	1.90	0	5.67	2
4	06-jul	0.6	1.92	0	5.70	2
5	07-jul	0.6	1.93	0	5.72	2
6	10-jul	0.6	1.92	0	5.71	2
7	11-jul	0.7	1.94	0	5.74	2
8	12-jul	0.6	1.93	0	5.72	2
9	13-jul	0.7	1.94	0	5.75	2
10	14-jul	0.6	1.90	0	5.67	2
11	17-jul	0.5	1.90	0	5.66	2
12	18-jul	0.6	1.93	0	5.73	2
13	19-jul	0.8	1.97	0	5.80	2
14	20-jul	0.6	1.92	0	5.71	2
15	21-jul	0.6	1.92	0	5.70	2
16	24-jul	0.7	1.93	0	5.73	2
17	25-jul	0.6	1.93	0	5.72	2
18	26-jul	0.5	1.90	0	5.67	2
19	27-jul	0.6	1.94	0	5.75	2
20	28-jul	0.8	2.01	0	5.88	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla IV. Resultados en punto 1 para agosto 2017

Punto 1		Lavado en área de líquidos - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (μS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		<i>0.2 - 1.5</i>	<i>< 2.1</i>	<i>0 - 4</i>	<i>5.0 - 7.0</i>	<i>< 100</i>
1	31-jul	0.6	1.92	0	5.72	2
2	01-ago	0.5	1.93	0	5.72	2
3	02-ago	0.6	1.90	0	5.69	2
4	03-ago	0.7	1.93	0	5.74	2
5	04-ago	0.8	1.98	0	5.86	2
6	07-ago	0.5	1.89	0	5.66	2
7	08-ago	0.6	1.91	0	5.71	2
8	09-ago	0.8	1.95	0	5.79	2
9	10-ago	0.6	1.91	0	5.71	2
10	11-ago	0.6	1.91	0	5.70	2
11	14-ago	0.6	1.91	0	5.71	2
12	15-ago	0.7	1.93	0	5.74	2
13	16-ago	0.6	1.92	0	5.72	2
14	17-ago	0.8	1.93	0	5.75	2
15	18-ago	0.6	1.90	0	5.68	2
16	21-ago	0.4	1.83	0	5.55	2
17	22-ago	0.5	1.88	0	5.65	2
18	23-ago	0.5	1.89	0	5.67	2
19	24-ago	0.4	1.91	0	5.70	2
20	25-ago	0.6	1.92	0	5.72	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla V. Resultados en punto 2 para julio 2017

Punto 2		Fabricación de líquidos 1 - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (µS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		0.2 - 1.5	< 2.1	0 - 4	5.0 - 7.0	< 100
1	03-jul	0.4	1.97	0	5.54	2
2	04-jul	0.5	1.90	0	5.66	2
3	05-jul	0.6	1.91	0	5.68	2
4	06-jul	0.6	1.92	0	5.70	2
5	07-jul	0.6	1.92	0	5.71	2
6	10-jul	0.6	1.83	0	5.71	2
7	11-jul	0.7	1.93	0	5.73	2
8	12-jul	0.6	1.93	0	5.73	2
9	13-jul	0.7	1.94	0	5.74	2
10	14-jul	0.6	1.91	0	5.68	2
11	17-jul	0.5	1.90	0	5.66	2
12	18-jul	0.6	1.92	0	5.71	2
13	19-jul	0.8	1.96	0	5.79	2
14	20-jul	0.6	1.92	0	5.71	2
15	21-jul	0.6	1.92	0	5.70	2
16	24-jul	0.7	1.93	0	5.72	2
17	25-jul	0.6	1.93	0	5.72	2
18	26-jul	0.5	1.91	0	5.69	2
19	27-jul	0.6	1.94	0	5.74	2
20	28-jul	0.8	1.99	0	5.86	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla VI. Resultados en punto 2 para agosto 2017

Punto 2		Fabricación de líquidos 1 - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (μS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		<i>0.2 - 1.5</i>	<i>< 2.1</i>	<i>0 - 4</i>	<i>5.0 - 7.0</i>	<i>< 100</i>
1	31-jul	0.6	1.89	0	5.66	2
2	01-ago	0.5	1.90	0	5.71	2
3	02-ago	0.6	1.94	0	5.76	2
4	03-ago	0.7	1.91	0	5.70	2
5	04-ago	0.8	1.90	0	5.71	2
6	07-ago	0.5	1.81	0	5.54	2
7	08-ago	0.6	1.88	0	5.66	2
8	09-ago	0.8	1.89	0	5.68	2
9	10-ago	0.6	1.90	0	5.70	2
10	11-ago	0.6	1.90	0	5.71	2
11	14-ago	0.6	1.93	0	5.74	2
12	15-ago	0.7	1.91	0	5.71	2
13	16-ago	0.6	1.91	0	5.68	2
14	17-ago	0.8	1.92	0	5.70	2
15	18-ago	0.6	1.99	0	5.87	2
16	21-ago	0.4	1.91	0	5.71	2
17	22-ago	0.5	1.93	0	5.73	2
18	23-ago	0.5	1.92	0	5.73	2
19	24-ago	0.4	1.94	0	5.74	2
20	25-ago	0.6	1.90	0	5.68	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla VII. Resultados en punto 3 para julio 2017

Punto 3		Fabricación de líquidos 2 - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (µS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		<i>0.2 - 1.5</i>	<i>< 2.1</i>	<i>0 - 4</i>	<i>5.0 - 7.0</i>	<i>< 100</i>
1	03-jul	0.4	1.83	0	5.55	2
2	04-jul	0.5	1.88	0	5.65	2
3	05-jul	0.6	1.90	0	5.67	2
4	06-jul	0.6	1.92	0	5.70	2
5	07-jul	0.6	1.93	0	5.72	2
6	10-jul	0.6	1.93	0	5.71	2
7	11-jul	0.7	1.95	0	5.74	2
8	12-jul	0.6	1.93	0	5.72	2
9	13-jul	0.7	1.96	0	5.75	2
10	14-jul	0.6	1.90	0	5.68	2
11	17-jul	0.5	1.89	0	5.66	2
12	18-jul	0.6	1.91	0	5.70	2
13	19-jul	0.8	1.95	0	5.78	2
14	20-jul	0.6	1.91	0	5.71	2
15	21-jul	0.6	1.90	0	5.70	2
16	24-jul	0.7	1.93	0	5.73	2
17	25-jul	0.6	1.90	0	5.71	2
18	26-jul	0.5	1.90	0	5.66	2
19	27-jul	0.6	1.92	0	5.71	2
20	28-jul	0.8	1.97	0	5.81	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla VIII. Resultados en punto 3 para agosto 2017

Punto 3		Fabricación de líquidos 2 - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (µS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		<i>0.2 - 1.5</i>	<i>< 2.1</i>	<i>0 - 4</i>	<i>5.0 - 7.0</i>	<i>< 100</i>
1	31-jul	0.6	1.92	0	5.73	2
2	01-ago	0.5	1.91	0	5.71	2
3	02-ago	0.6	1.88	0	5.66	2
4	03-ago	0.7	1.90	0	5.71	2
5	04-ago	0.8	1.95	0	5.81	2
6	07-ago	0.5	1.84	0	5.55	2
7	08-ago	0.6	1.86	0	5.65	2
8	09-ago	0.8	1.89	0	5.66	2
9	10-ago	0.6	1.91	0	5.71	2
10	11-ago	0.6	1.92	0	5.72	2
11	14-ago	0.6	1.91	0	5.70	2
12	15-ago	0.7	1.92	0	5.73	2
13	16-ago	0.6	1.92	0	5.72	2
14	17-ago	0.8	1.93	0	5.75	2
15	18-ago	0.6	1.90	0	5.69	2
16	21-ago	0.4	1.89	0	5.66	2
17	22-ago	0.5	1.91	0	5.70	2
18	23-ago	0.5	1.95	0	5.78	2
19	24-ago	0.4	1.91	0	5.71	2
20	25-ago	0.6	1.90	0	5.70	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla IX. Resultados en punto 4 para julio 2017

Punto 4		Lavado en área de sólidos - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (µS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		0.2 - 1.5	< 2.1	0 - 4	5.0 - 7.0	< 100
1	03-jul	0.4	1.84	0	5.55	2
2	04-jul	0.5	1.86	0	5.65	2
3	05-jul	0.6	1.89	0	5.66	2
4	06-jul	0.6	1.91	0	5.71	2
5	07-jul	0.6	1.92	0	5.72	2
6	10-jul	0.6	1.91	0	5.70	2
7	11-jul	0.7	1.92	0	5.73	2
8	12-jul	0.6	1.92	0	5.72	2
9	13-jul	0.7	1.93	0	5.75	2
10	14-jul	0.6	1.89	0	5.69	2
11	17-jul	0.5	1.89	0	5.66	2
12	18-jul	0.6	1.91	0	5.70	2
13	19-jul	0.8	1.95	0	5.78	2
14	20-jul	0.6	1.91	0	5.71	2
15	21-jul	0.6	1.90	0	5.71	2
16	24-jul	0.7	1.92	0	5.73	2
17	25-jul	0.6	1.91	0	5.71	2
18	26-jul	0.5	1.88	0	5.66	2
19	27-jul	0.6	1.90	0	5.72	2
20	28-jul	0.8	1.95	0	5.86	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla X. Resultados en punto 4 para agosto 2017

Punto 4		Lavado en área de sólidos - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (μS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		0.2 - 1.5	< 2.1	0 - 4	5.0 - 7.0	< 100
1	31-jul	0.6	1.89	0	5.66	2
2	01-ago	0.5	1.91	0	5.70	2
3	02-ago	0.6	1.95	0	5.78	2
4	03-ago	0.7	1.91	0	5.71	2
5	04-ago	0.8	1.90	0	5.70	2
6	07-ago	0.5	1.93	0	5.73	2
7	08-ago	0.6	1.90	0	5.71	2
8	09-ago	0.8	1.90	0	5.66	2
9	10-ago	0.6	1.92	0	5.71	2
10	11-ago	0.6	1.97	0	5.81	2
11	14-ago	0.6	1.83	0	5.55	2
12	15-ago	0.7	1.88	0	5.65	2
13	16-ago	0.6	1.90	0	5.67	2
14	17-ago	0.8	1.92	0	5.70	2
15	18-ago	0.6	1.93	0	5.72	2
16	21-ago	0.4	1.93	0	5.71	2
17	22-ago	0.5	1.95	0	5.74	2
18	23-ago	0.5	1.93	0	5.72	2
19	24-ago	0.4	1.96	0	5.75	2
20	25-ago	0.6	1.90	0	5.68	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla XI. Resultados en punto 5 para julio 2017

Punto 5		Fabricación de semisólidos - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (μS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		0.2 - 1.5	< 2.1	0 - 4	5.0 - 7.0	< 100
1	03-jul	0.4	1.81	0	5.54	2
2	04-jul	0.5	1.88	0	5.66	2
3	05-jul	0.6	1.89	0	5.68	2
4	06-jul	0.6	1.90	0	5.70	2
5	07-jul	0.6	1.90	0	5.71	2
6	10-jul	0.6	1.91	0	5.71	2
7	11-jul	0.7	1.93	0	5.73	2
8	12-jul	0.6	1.92	0	5.73	2
9	13-jul	0.7	1.94	0	5.74	2
10	14-jul	0.6	1.91	0	5.68	2
11	17-jul	0.5	1.89	0	5.66	2
12	18-jul	0.6	1.90	0	5.71	2
13	19-jul	0.8	1.94	0	5.76	2
14	20-jul	0.6	1.91	0	5.70	2
15	21-jul	0.6	1.90	0	5.71	2
16	24-jul	0.7	1.93	0	5.74	2
17	25-jul	0.6	1.91	0	5.71	2
18	26-jul	0.5	1.91	0	5.68	2
19	27-jul	0.6	1.92	0	5.70	2
20	28-jul	0.8	1.99	0	5.87	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla XII. Resultados en punto 5 para agosto 2017

Punto 5		Fabricación de semisólidos - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (μS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		<i>0.2 - 1.5</i>	<i>< 2.1</i>	<i>0 - 4</i>	<i>5.0 - 7.0</i>	<i>< 100</i>
1	31-jul	0.6	1.90	0	5.66	2
2	01-ago	0.5	1.92	0	5.71	2
3	02-ago	0.6	1.96	0	5.79	2
4	03-ago	0.7	1.92	0	5.71	2
5	04-ago	0.8	1.92	0	5.70	2
6	07-ago	0.5	1.93	0	5.72	2
7	08-ago	0.6	1.93	0	5.72	2
8	09-ago	0.8	1.91	0	5.69	2
9	10-ago	0.6	1.94	0	5.74	2
10	11-ago	0.6	2.00	0	5.86	2
11	14-ago	0.6	1.83	0	5.54	2
12	15-ago	0.7	1.90	0	5.66	2
13	16-ago	0.6	1.91	0	5.68	2
14	17-ago	0.8	1.92	0	5.70	2
15	18-ago	0.6	1.92	0	5.71	2
16	21-ago	0.4	1.92	0	5.71	2
17	22-ago	0.5	1.93	0	5.73	2
18	23-ago	0.5	1.93	0	5.73	2
19	24-ago	0.4	1.94	0	5.74	2
20	25-ago	0.6	1.91	0	5.68	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla XIII. Resultados en punto 6 para julio 2017

Punto 6		Laboratorio de Control de Calidad - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (µS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		0.2 - 1.5	< 2.1	0 - 4	5.0 - 7.0	< 100
1	03-jul	0.4	1.83	0	5.55	2
2	04-jul	0.5	1.88	0	5.65	2
3	05-jul	0.6	1.89	0	5.67	2
4	06-jul	0.6	1.91	0	5.70	2
5	07-jul	0.6	1.92	0	5.72	2
6	10-jul	0.6	1.91	0	5.71	2
7	11-jul	0.7	1.93	0	5.74	2
8	12-jul	0.6	1.92	0	5.72	2
9	13-jul	0.7	1.93	0	5.75	2
10	14-jul	0.6	1.90	0	5.68	2
11	17-jul	0.5	1.89	0	5.66	2
12	18-jul	0.6	1.91	0	5.71	2
13	19-jul	0.8	1.95	0	5.79	2
14	20-jul	0.6	1.91	0	5.71	2
15	21-jul	0.6	1.91	0	5.70	2
16	24-jul	0.7	1.92	0	5.72	2
17	25-jul	0.6	1.93	0	5.72	2
18	26-jul	0.5	1.90	0	5.69	2
19	27-jul	0.6	1.93	0	5.74	2
20	28-jul	0.8	1.98	0	5.86	2

Fuente: documentos controlados.

Tabla XIV. Resultados en punto 6 para agosto 2017

Punto 6		Laboratorio de Control de Calidad - Agua purificada grado farmacéutico PW-USP (USP39-NF34)				
Día	Fecha	Cloro residual libre (ppm)	Conductividad (µS/cm)	Dureza (ppm)	pH	Recuento aeróbico total (UFC/mL)
<i>Especificación</i>		0.2 - 1.5	< 2.1	0 - 4	5.0 - 7.0	< 100
1	31-jul	0.6	1.93	0	5.73	2
2	01-ago	0.5	1.93	0	5.72	2
3	02-ago	0.6	1.90	0	5.67	2
4	03-ago	0.7	1.94	0	5.75	2
5	04-ago	0.8	2.01	0	5.88	2
6	07-ago	0.5	1.83	0	5.54	2
7	08-ago	0.6	1.88	0	5.65	2
8	09-ago	0.8	1.90	0	5.67	2
9	10-ago	0.6	1.92	0	5.70	2
10	11-ago	0.6	1.93	0	5.72	2
11	14-ago	0.6	1.92	0	5.71	2
12	15-ago	0.7	1.94	0	5.74	2
13	16-ago	0.6	1.93	0	5.72	2
14	17-ago	0.8	1.94	0	5.75	2
15	18-ago	0.6	1.90	0	5.67	2
16	21-ago	0.4	1.90	0	5.66	2
17	22-ago	0.5	1.93	0	5.73	2
18	23-ago	0.5	1.97	0	5.80	2
19	24-ago	0.4	1.92	0	5.71	2
20	25-ago	0.6	1.92	0	5.70	2

Fuente: documentos controlados.